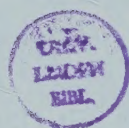


**Histologische, histochemische und feinstrukturelle
Untersuchung der postnatalen Entwicklung von dorsaler
Prostata, Koagulations- und Samenblasendrüse der männlichen
Albinoratte
(*Mus rattus norvegicus albinos*)**

Wolfram Breuer

Disbui. München

1987



Aus dem
INSTITUT FÜR TIERANATOMIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Lehrstuhl für Tieranatomie II
insbesondere Allgemeine Anatomie,
Histologie und Embryologie
Vorstand: Prof. Dr. F. Sinowatz

**Histologische, histochemische und feinstrukturelle
Untersuchung der postnatalen Entwicklung von dorsaler
Prostata, Koagulations- und Samenblasendrüse der männlichen
Albinoratte
(*Mus rattus norvegicus albinos*)**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Wolfram Breuer

aus

Baldham

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. F. Sinowatz

Korreferent: Prof. Dr. E. Dahme

Tag der Promotion: 24. Juli 1987

1.	<u>Einleitung</u>	1
2.	<u>Literaturübersicht</u>	3
2.1.	Dorsale Prostata	3
2.1.1.	Makroskopische, licht- und elektronenmikroskopische Merkmale	3
2.1.2.	Entwicklung	5
2.1.2.1.	Praenatal	5
2.1.2.2.	Postnatal	6
2.2.	Koagulationsdrüse	7
2.2.1.	Makroskopische, licht- und elektronenmikroskopische Merkmale	7
2.2.2.	Entwicklung	8
2.2.2.1.	Praenatal	8
2.2.2.2.	Postnatal	9
2.3.	Samenblasendrüse	11
2.3.1.	Makroskopische, licht- und elektronenmikroskopische Merkmale	11
2.3.2.	Entwicklung	13
2.3.2.1.	Praenatal	13
2.3.2.2.	Postnatal	13
2.4.	Wachstumsregulation der akzessorischen Geschlechtsdrüsen	14
2.4.1.	Hormonelle Abhängigkeiten	14
2.4.2.	Interaktionen von Epithel und Stroma während der Entwicklung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen	16
3.	<u>Material und Methodik</u>	20
4.	<u>Ergebnisse</u>	25

4.1.	Untersuchung der postnatalen Entwicklung der dorsalen Prostata	25
4.1.1.	Lichtmikroskopische Befunde	25
4.1.1.1.	Drüsenkörper	25
4.1.1.2.	Ausführungsgangsystem	33
4.1.2.	Elektronenmikroskopische Befunde	36
4.2.	Untersuchung der postnatalen Entwicklung der Koagulationsdrüse	41
4.2.1.	Lichtmikroskopische Befunde	41
4.2.1.1.	Drüsenkörper	41
4.2.1.2.	Ausführungsgangsystem	46
4.2.2.	Elektronenmikroskopische Befunde	47
4.3.	Untersuchung der postnatalen Entwicklung der Samenblasendrüse	51
4.3.1.	Lichtmikroskopische Befunde	51
4.3.1.1.	Drüsenkörper	51
4.3.1.2.	Ausführungsgangsystem	58
4.3.2.	Elektronenmikroskopische Befunde	61
5.	<u>Diskussion der Ergebnisse</u>	67
6.	<u>Zusammenfassung/Summary</u>	86
7.	<u>Literaturverzeichnis</u>	91
8.	<u>Anhang</u>	
	Abb. 1 - 33	
	Tab. 1 - 4	
	Im Text verwendete Abkürzungen	
	<u>Danksagung</u>	
	<u>Lebenslauf</u>	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung:

Das Prostatakarzinom macht heute etwa 10% aller Krebserkrankungen des Mannes aus. Es steht dabei hinter dem Bronchialkrebs und dem kolorektalen Karzinom an dritter Stelle der Krebserkrankungen des Mannes (Fraley, Pauson 1974; Dhom, Städtler 1986). Etwa 23000 Männer sterben jährlich in den U.S.A. an den Folgen des Prostatakarzinoms (Garnick et al. 1981), wobei hauptsächlich Männer im Alter von über 50 Jahren betroffen sind (Kirchheim et al. 1974): 12% der Männer im Alter zwischen 60 und 69 Jahren, 18% derjenigen zwischen 70 und 79 Jahren und 26% der Männer über 80 Jahren erkranken am Prostatakarzinom (Garnick et al. 1981). Meist treten diese Neoplasien in Form von Adenokarzinomen auf, wobei die Neigung zur Metastasierung sehr hoch ist. Fast ausschließlich vom Tumorgeschehen betroffen ist der dorsale Teil der Prostata, welcher in der neueren Literatur auch als peripherer bezeichnet wird (Mc Neal 1981). Embryologische Untersuchungen der Rattenprostata ergaben, daß dem peripheren Teil der menschlichen Prostata der dorsale der Ratte homolog ist (Price 1963). Auch bei der Ratte scheint vorwiegend dieser Teil von Tumoren erfaßt zu werden: So weist Dunning (1963) bei männlichen Kopenhagerratten dort ein Adenokarzinom nach. Doch sind spontane Tumoren bei Ratten sehr selten. Die Vorkommenshäufigkeit von Karzinomen bei Nobleratten wird mit nur 0,45% angegeben (Drago et al. 1979). Dennoch stellt die Ratte ein geeignetes Tiermodell in der Tumorforschung dar, da einerseits durch Geschlechtshormonapplikation die Tumorrates leicht zu erhöhen ist, und andererseits Tumortransplantationen möglich sind. Geeignet für solche Transplantationen sind z.B. Dunningkarzinome, welche sich als hormonabhängig erwiesen haben (Smolev 1977).

Bei der Entwicklung von Prostatakarzinomen sind, ebenso wie bei der physiologischen postnatalen Entwicklung der Vorstehdrüse hormonelle Abhängigkeiten, aber auch gewebliche Interaktionen wichtig. Grundlage

für die weitere Tumorforschung ist somit die exakte Kenntnis der physiologischen Entwicklungsvorgänge. Über die postnatale Entwicklung der Rattenprostata ist aber bisher nur wenig bekannt.

Zur Untersuchung gelangen in dieser Arbeit deshalb der dorsale Anteil der Vorstehdrüse und die Koagulationsdrüse als Teile der Prostata, und die Samenblasendrüse. Diese letztere wird mit in die Betrachtungen einbezogen, da sie in engster räumlicher Beziehung zur Koagulationsdrüse steht und funktionell eng mit dieser kooperiert.

2. Literaturübersicht:

2.1. Dorsale Prostata

2.1.1. Makroskopische, licht- und elektronenmikroskopische Merkmale

Die paarig vorliegende, dorsale Prostata lagert sich der Urethra in ihrem kranialen Abschnitt von dorsal her auf (Franks 1967; Hebel, Stromberg 1986), und ist mit dieser durch Bindegewebe und durch ihre Gänge verbunden (Jesik et al. 1982). Dabei bildet sie eine etwa schmetterlingsförmige, kranial einheitliche, nach kaudal sich in zwei Flügel teilende Gewebsmasse (Price, Williams-Ashman 1961). Diese kann durch einen in der Medianen geführten Schnitt in linke und rechte dorsale Prostata getrennt werden. Dorsale und laterale Prostata können weiter mehr oder weniger deutlich voneinander präparatorisch getrennt werden. Zu diesem letztgenannten Ergebnis, welches in jüngster Zeit von Jesik et al. (1982) bestätigt worden ist, kommen frühere Untersuchungen von Disselhorst (1897), Rauther (1904), Walker (1910), Moore et al. (1930), Gunn und Gould (1957) noch nicht, welche diese beiden als einheitlichen Drüsenanteil betrachten.

Bei der dorsalen Prostata handelt es sich um eine tubuloalveoläre Drüse (Jesik et al. 1982). Parenchym und Stroma werden durch eine Basalmembran voneinander getrennt (Price 1963; Aumüller 1979). Die Alveolen sind von einem zweireihigen, hochprismatischen Epithel ausgekleidet. Hierbei zeigen die Epithelzellen bedingt durch eine offensichtlich apokrine Sekretion (Dahl et al. 1973), sehr unregelmäßige, apikale Grenzen (Höfer 1971). Der locker strukturierte, große Kern der hochprismatischen Epithelzellen befindet sich im zentralen Bereich der Zelle (Höfer 1971; Jesik et al. 1982), oder basal (Price, Williams-Ashman 1961). Supranukleär zeichnet sich lichtmikroskopisch eine aufgehellte Zone ab (Jesik et al. 1982). Basalzellen finden sich auch in der dorsalen Prostata (Dahl et al. 1973; Aumüller 1979). Sie liegen unmittelbar der Basalmembran an, erreichen aber das Lumen der Alveolen nicht. Sie zeigen abgeflachte bis

dreieckige Form, und treten nur in geringer Zahl auf. Möglicherweise handelt sich bei ihnen entweder um intraepitheliale Lymphozyten (Aumüller 1979) oder basal gelegene Vorläuferzellen der sekretorischen Epithelien (Timms et al. 1976).

Das in den Lumina sich ansammelnde Sekret ist bei der H.-E.- Färbung mäßig eosinophil. Gunn und Gould (1957) gehen dabei von einem holokrinen Sekretionstyp aus. Dagegen spricht aber das schon vorher genannte Auftreten apikaler Bläschen, das eher auf apokrine Sekretion hindeutet (Bucher 1985; Wheeler et al. 1979).

Das Sekret gelangt von den Alveolen aus zunächst in Tubuli und dann weiter in lange und dünne Gänge, die mit hochprismatischem, stellenweise auch kubischem, basophilem Epithel ausgekleidet sind (Jesik et al. 1982). Jeder Gang ist für drei bis vier Alveolen zuständig, so daß pro Seite insgesamt 10 bis 14 Gänge ausgebildet sind. Alle Gänge münden am Fundus der Divertikel, welche dorsolateral des Colliculus seminalis im paraurethralen Bindegewebe liegen, in die Urethra (Höfer 1971).

Untersuchungen über die Ultrastruktur des Stromas der Prostata wurden selten durchgeführt (Flickinger 1972). Die wenigen bisher vorliegenden Ergebnisse können folgendermaßen zusammengefaßt werden: Das Bindegewebe bildet Septen zwischen den Alveolen, wobei neben Fibroblasten auch glatte Muskelzellen vorkommen. Von den interalveolären Septen spalten sich, die Alveolen in dünner Schicht umlagernd, stromale Anteile ab. Diese bestehen aus mehreren konzentrischen Lagen, die sich aus zwei Zelltypen zusammensetzen: Der Basalmembran schmiegt sich unmittelbar eine, nur eine Zellschicht dicke Lage von stark abgeflachten Fibroblasten an. Darauf folgt, in 0,1 bis 0,5 μm Abstand, eine parallele Schicht glatter Muskelzellen. Sie weisen einen länglichen Kern auf, der zentral in der Zelle liegt. Perinukleär finden sich Mitochondrien, endoplasmatisches Retikulum, Golgiapparat und Ribosomen. Zwischen benachbarten glatten Muskelzellen finden sich deutlich ausgebildet "gap junctions". Innerviert

werden die Muskelzellen durch markarme Nervenzellfortsätze. Weiter peripher schließen sich, nicht mehr so streng zirkulär ausgerichtete Fibroblasten an.

Die subzelluläre Organisation der Epithelzellen der dorsalen Prostata ist der der anderen Teile sehr ähnlich (Brandes 1974). Man unterscheidet zwei sekretorische Zelltypen, entsprechend der unterschiedlichen Ausformung der Zisternen des endoplasmatischen Retikulums (Brandes, Groth 1961): Beim ersten Zelltyp ist die zytoplasmatische Matrix durch die weiten Zisternen auf kleine, isolierte, inselartige Profile reduziert. Beim zweiten stellt sie enge Stränge dar, welche die weiten Zisternen voneinander trennen. Dabei ist eine Besonderheit der dorsalen Prostata, der enge Kontakt zwischen granulärem endoplasmatischen Retikulum und lateralem Plasmalemm (Aumüller 1979). Das alveoläre Lumen enthält feingranuläres Material (Schrodt 1961). Mikrovilli sind sehr klein und in geringer Zahl vorhanden. Weiterhin ist im apikalen Zytoplasma ein gut entwickelter Golgiapparat ausgebildet (Dahl et al. 1973). Sekretorische Granula fehlen, doch Vakuolen treten auf. Das Karyolemm des basal gelegenen Kernes ist leicht eingefaltet. Weiterhin treten Basalzellen auf. Sie sind über enge Verzahnungen und Desmosomen mit den benachbarten Epithelzellen verbunden (Timms et al. 1976). Ihr endoplasmatisches Retikulum ist gering entwickelt. Daneben besitzen sie einen schwach ausgebildeten Golgiapparat und wenige Mitochondrien. Den größten Raum nimmt intrazellulär der Kern ein, der die Zelle fast völlig ausfüllt. Auffällig ist die am basalen Plasmalemm zu verzeichnende Mikropinozytose.



2.1.2. Entwicklung

2.1.2.1. Praenatal

Praenatal sind schon erste, nur ultrastrukturell faßbare Veränderungen im Epithel des Sinus urogenitalis um den 16. Trächtigkeitstag, also einen

Tag nach Beginn der Androgeninkretion durch die fetalen Hoden (Price, Ortiz 1965), festzustellen. Bis zu diesem Tag hat das Epithel des Sinus ein undifferenziertes Aussehen (Flickinger 1970). Nach Beginn der Androgeninkretion zeigen sich in den bisher kubischen Zellen vor allem Veränderungen des rauhen endoplasmatischen Retikulums, das bis dahin nur aus weit verstreut liegenden Zisternen bestand. Jetzt entstehen Strukturen in Form sog. "intracytoplasmic confronting cisternae". Dabei handelt es sich um eine extreme Annäherung von Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulums auf einer Strecke von 0,5 bis 2,0 μm , auf einen Abstand von nur 25 nm. In diesen Abschnitten fehlen Ribosomen. Mit 18 Tagen und 2 Stunden fällt im Bereich der präsumptiven Pars prostatica urethrae eine Zone dicht gelagerter, mesenchymaler Zellen auf (Wells et al. 1954). Mit 18 Tagen und 12 Stunden zeigen sich dort erstmals Bereiche erhöhter Zellteilungsaktivität (Price, Pannabecker 1959). Mit 18 Tagen und 18 Stunden erscheinen dann winzige, epitheliale Knospen, welche sich im weiteren zu Strängen ausdehnen.

2.1.2.2. Postnatal

Über die postnatale Entwicklung der dorsalen Rattenprostata liegen erst wenige Ergebnisse vor. Price (1937) beschränkte sich bei ihren lichtmikroskopischen Untersuchungen auf einen nur kurzen Zeitraum zwischen Geburt und fünftem Lebenstag. Eine Unterscheidung zwischen dorsaler und lateraler Prostata wurde hierbei aber nicht durchgeführt. Vielmehr wurden beide als Mittellappen zusammengefaßt und gemeinsam abgehandelt.

Eine elektronenmikroskopische Untersuchung an 11 Altersstufen führte Flickinger (1971; 1974 a) durch. Die von ihm verwendeten Tiere waren Neonaten bzw. 4, 7, 10, 14, 17, 21, 28, 35, 42 Tage, und 3 bis 6 Monate alt. Aus seinen Ergebnissen geht hervor, daß sich vor allem die Organellen, die an der Bildung sekretorischen Materials beteiligt sind, während der postnatalen Entwicklung am auffälligsten verändern. So treten erste

Form- und Größenveränderungen von granulärem endoplasmatischen Retikulum, Golgiapparat und sekretorischen Vakuolen während der zweiten Woche p.p. auf. Diese, in den verschiedenen Drüsenanteilen in unterschiedlichem Ausmaß erfolgenden Entwicklungsschritte bewirken, daß erst gegen Ende der zweiten Woche die Prostataanteile voneinander feinstrukturell unterschieden werden können. Da die Entwicklung von Golgiapparat und anderen Organellen in Zellen des Nebenhodens der Ratte zeitlich eng mit der in den Zellen der Prostata korreliert ist (Flickinger 1969; Leeson, Leeson 1964), vermutet Flickinger (1971), daß während der zweiten postnatalen Lebenswoche ein Anstieg der Androgeninkretion erfolgen muß.

2.2. Koagulationsdrüse

2.2.1. Makroskopische, licht- und elektronenmikroskopische Merkmale

Schon über die makroskopische Anatomie liegen widersprüchliche Ergebnisse vor: Sie fügt sich nach Disselhorst (1897) der Innenseite, nach Franks (1967) dem lateralen Rand, und nach Höfer (1971), der konkaven Seite der Gld. vesicularis an. Dabei ist sie mit dieser über eine gemeinsame Bindegewebshülle verbunden.

Die Alveolen der tubuloalveolären Drüse weisen starke Einfaltungen auf (Jesik et al. 1982). Diese verstreichen, im Gegensatz zu den Falten der Alveolen der dorsalen Prostata, selbst bei starker Sekretfüllung nicht ganz (Höfer 1971). Ausgekleidet sind Tubuli und Alveolen von kubischem (Walker 1910) bis hochprismatischem Epithel (Price, Williams-Ashman 1961; Höfer 1971). Die runden bis ovalen Kerne liegen meist relativ basal (Walker 1910). Sie färben sich intensiv und homogen an (Price, Williams-Ashman 1961), oder zeigen feingranuläres Aussehen, bei Anwesenheit eines Nukleolus (Höfer 1971). Auffällig ist zudem apikal im Zytoplasma eine schwache PAS-Reaktion (Price, Williams-Ashman 1961). Neben den hochprismatischen Zellen finden sich auch in der Koagu-

lationsdrüse Basalzellen (Dahl et al. 1973).

In den Lumina findet sich PAS-positives Sekret (Price, Williams-Ashman 1961). Dieses fließt dann über einen, von einschichtig kubischem Epithel ausgekleideten Gang, der kraniallateral des Ostium ejaculatorium auf dem Colliculus seminalis einmündet, in die Urethra ab (Höfer 1971).

Der fibromuskuläre Anteil der Koagulationsdrüse ist sehr kompakt, wobei die, die Tubuli und Alveolen umgebende dicke Muskelschicht, sich in einen longitudinalen und einen zirkulären Anteil untergliedern läßt (Walker 1910). Nach ultrastrukturellen Untersuchungen zeigt er in seinem Aufbau weitgehende Ähnlichkeit mit dem der dorsalen Prostata (Dahl et al. 1973). Es fehlt jedoch die, für die dorsale Prostata typische Anordnung von Fibroblasten und glatten Muskelzellen; vielmehr besteht das Gewebe hauptsächlich aus Kollagenfasern und undifferenzierten Mesenchymzellen (Brandes 1974).

Typisches Merkmal der sekretorischen Zellen auf elektronenoptischem Niveau ist das, vor allem basal, aber auch um den Kern gelegene, rauhe endoplasmatische Retikulum (Brandes, Groth 1961). Seine Zisternen sind so stark dilatiert, daß sie das Zytoplasma fast völlig ausfüllen (Dahl et al. 1973). Dabei sind sie mit einer homogenen Substanz angefüllt. Die luminale Zelloberfläche ist nur von wenigen Mikrovilli besetzt. Weiterhin findet sich im supranukleären Zytoplasma ein mäßig entwickelter Golgi-apparat, in dessen Nähe, mit granulärem Material angefüllte Vakuolen auftreten. Lysosomen werden im gesamten Zytoplasma häufig beobachtet. Der zentral gelegene Kern zeigt locker strukturiertes Chromatin und weist einige Einfaltungen auf.

2.2.2. Entwicklung

2.2.2.1. Praenatal

Die Koagulationsdrüse, als am weitesten kranial gelegener Anteil der Prostata, ist in ihrer Entwicklung abhängig vom Androgenstatus des

Feten (Price, Ortiz 1965): Zwischen 16. und 18. Trächtigkeitstag zeigen sich deshalb in dem für ihre Entwicklung zuständigen Gebiet des Sinus urogenitalis die gleichen Vorgänge wie bei der dorsalen Prostata (Flickinger 1970). Mit 18 Tagen und 4 Stunden kommt es dann zum Auftreten mesenchymaler Verdichtungen (Wells et al. 1954). Ab 19 Tagen und 12 Stunden treten erste kleine Knospen auf. Sie bestehen jeweils aus einem soliden, epithelialen Kern, und einer äußeren Lage dicht gelagerter, mesenchymaler Zellen. Obwohl mit 19 Tagen und 12 Stunden eine Unterteilung in die Prostataanteile noch nicht erkennbar ist, so kann doch die Anlage der Koagulationsdrüse als ein solider Strang, welcher ventral der Müller'schen und Wolff'schen Gänge nach kranial aussproßt, von den übrigen Anlagen unterschieden werden (Price 1937). Dieser Strang steht, kranial der Einmündung dieser Gänge, mit dem Sinus urogenitalis in Verbindung.

2.2.2.2. Postnatal

Nur zwei Arbeiten beschäftigen sich ausführlicher lichtmikroskopisch mit der postnatalen Entwicklung der Koagulationsdrüse. Bei der früheren Arbeit (Clegg 1959), deren Schwerpunkt bei weiter fortgeschrittenen Stadien liegt, gelangten die Drüsen von 21 Altersstufen (1, 3, 5, 7, 10, 17, 21, 25-30, 35-37, 41-44, 48-55 Tage p.p.) zur Untersuchung. Von jeder Stufe wurde nur je ein Tier verwendet. Ab dem 17. Tag, und verstärkt in den folgenden Stadien bis hin zum 48. bis 55. Tag, werden degenerative Erscheinungen in Form von sich abschilfernden Epithelzellen beobachtet. Diese finden sich intraluminal in den Alveolen. Stellenweise sind diese Ablösungsvorgänge so ausgeprägt, daß die Lamina propria, total von Epithel entblößt, frei vorliegt. Oft ist das alveoläre Epithel auch durch ein subepitheliales Ödem lediglich von der Propria abgehoben. Vor allem diese letztgenannte Beobachtung, welche vom Autor in noch stärkerem Maße in der Samenblasendrüse vorgefunden wird, läßt ihn vermuten, daß ein Mißverhältnis zwischen Androgen- und Östrogenspiegel in diesem

Zeitraum der Entwicklung für die Erscheinungen verantwortlich zu machen ist. Östrogene sind einerseits in der Lage, die Wasserretention in den Fortpflanzungsorganen zu fördern, andererseits stimulieren sie das Bindegewebswachstum. Aufgrund eines möglichen Überwiegens der Östrogenwirkung im Vergleich zur Androgenwirkung im Beobachtungszeitraum, mag es zur Entstehung subepithelialer Ödeme mit stromaler Hyperplasie kommen. Dies hat dann eine verschlechterte Nährstoffversorgung des Epithels zur Folge. Erst zum Zeitpunkt der Geschlechtsreife stellt sich wieder ein hormonelles Gleichgewicht ein, was das Verschwinden der degenerativen Vorgänge nach sich zieht.

Bei einer Arbeit etwas jüngeren Datums (Henningsen 1963) umfaßte das Untersuchungsgut zum Studium der Entwicklung 86 Tiere im Alter von einem bis 96 Tagen (1. bis 10. Lebenstag 13 Tiere, 11. und 12. Tag je ein Tier, 13., 14., 17. und 18. Tag je zwei Tiere, 15. und 16. Tag je drei Tiere, 19. bis 40. Tag 26 Tiere, bis zum 91. Tag weitere 31 Tiere). Henningsen (1963) gibt an, daß die Sekrete von Koagulations- und Samenblasendrüse koagulieren und den sog. Vaginalpfropf bilden, der zur Sicherung der Konzeption dient. Beide Drüsen gehören also funktionell zusammen. Deshalb liegt ein zeitlicher Vergleich der Entwicklung beider Drüsen nahe: Während die Kanalisierung und Differenzierung des Epithels in der Koagulationsdrüse zunächst wesentlich langsamer als in der Samenblasendrüse voranschreitet, setzt die Sekretion in den Organen gleichzeitig ein. Die entscheidenden Entwicklungsvorgänge, wie z. B. der Sekretionsbeginn, spielen sich in beiden Drüsen zwischen 15. und 20. Lebenstag ab, was dazu führt, daß sie schon am 20. Tag morphologisch und zytologisch nahezu typisch ausgebildet sind.

Aus feinstrukturellen Untersuchungen der postnatalen Entwicklung liegen ebenfalls nur wenige Ergebnisse vor (Flickinger 1971; 1974 a). Da sich im Prinzip die gleichen Vorgänge wie in der dorsalen Prostata abspielen, kann zunächst auf den Abschnitt 2.1.2.2. verwiesen werden.

In keiner der genannten Arbeiten wird die Entwicklung im stromalen Bereich genauer beobachtet.

2.3. Samenblasendrüse

2.3.1. Makroskopische, licht- und elektronenmikroskopische Merkmale

Sie stellt einen dorsoventral abgeflachten Körper dar (Hebel, Stromberg 1986), der an seinem kranialen Ende hakenförmig nach kaudal bzw. kaudolateral umgebogen ist, und an seiner äußeren Schmalseite hohe Wülste trägt (Höfer 1971). Dabei liegen die Drüsen beider Seiten der Harnblase dorsolateral an und stoßen kranial an das Darmkonvolut. In der Medianen verläuft das Rektum zwischen beiden Drüsen nach kaudal. Kaudal findet sie über ihren Ausführungsgang Anschluß an die Urethra.

Der Innenraum der Drüse wird von einer ausgedehnten, zur Spitze hin gewundenen, mit zahlreichen weiten Taschen versehenen Kammer erschlossen (Höfer 1971; Hebel, Stromberg 1986). Das Kammer und Taschen auskleidende Epithel ist einschichtig kubisch, mit ovalen oder runden Kernen (Walker 1910). Price, Williams-Ashman (1961) und Aumüller (1979) beschreiben es dagegen als hochprismatisch, mit ovoiden oder etwas langgestreckten Kernen, die jeweils einen oder zwei Nukleoli aufweisen. Höfer (1971) schließlich, findet beide Epithelformen: In dem Hauptlumen ist das Epithel kubisch bis hochprismatisch, in den tiefen Einsenkungen durchwegs hochprismatisch. Nach Flickinger (1974 b) handelt es sich um ein zweireihiges, hochprismatisches Epithel. Bei Färbung mit Toluidinblau oder Eosin-Methylenblau, erscheint das epitheliale Zytoplasma basal und perinukleär basophil (Melampy, Cavazos 1953). Im apikalen Zellraum finden sich leuchtend rote Granula, die jeweils von einem kleinen Hof umgeben sind. Überhaupt zeichnen sich diese Granula durch ihre starke Tinktionsfähigkeit aus (Akutsu 1903; Petersen 1907).- Neben den hochprismatischen Zellen finden sich in der Samenblasendrüse Basalzellen (Aumüller 1979).

Das ins Lumen abgegebene Sekret ist bei der Eosin-Methylenblau-Färbung intensiv eosinophil (Melampy, Cavazos 1953), und reagiert außerdem bei der PAS-Reaktion schwach positiv (Limanowski, Miskowiak 1970). Es wird über den Ausführungsgang in die Urethra abgegeben.

Außen wird die Samenblasendrüse von einer feinen bindegewebigen Kapsel umschlossen (Melampy, Cavazos 1953). Unter dieser liegt eine relativ dicke, von elastischen Fasern durchflochtene, glattmuskuläre Schicht, der dann eine Schicht aus lockerem Bindegewebe folgt. Letzteres enthält viele elastische Fasern und zahlreiche Gefäße unterschiedlichen Kalibers. Es bildet die bindegewebige Grundlage der zahlreichen, in die Lumina vorspringenden Falten.

Die sekretorischen Hauptzellen besitzen an ihrer luminalen Oberfläche wenige (Dahl et al. 1973), nach Flickinger (1974 b) zahlreiche, kurze Mikrovilli. Direkt über dem Zellkern befindet sich der Golgiapparat. Er besteht aus drei Arten von Elementen: Kleinen Vesikeln, Zisternenstapeln und Vakuolen. Die Vakuolen enthalten üblicherweise ein sehr dichtes Granulum, das nur einen Teil des Innenraumes ausfüllt. In unmittelbarer Nachbarschaft zum Golgiapparat, im apikalen Zytoplasma, finden sich zahlreiche sekretorische Vakuolen. Sie sind den Golgivakuolen sehr ähnlich, wobei sie aber im Innenraum jeweils ein sehr dichtes, exzentrisch gelagertes, Granulum enthalten (Dahl et al. 1973). Neben diesen großen Vakuolen existieren lumennahe Vesikeln, die kleinere Granula enthalten (Brandes 1974). Das raue endoplasmatische Retikulum bildet parallel angeordnete Zisternen. Eingestreut zwischen diese finden sich stabförmige Mitochondrien. Sie sind vom Crista-Typ. In ihrer Matrix finden sich kleine, dichte Granula, Glykogenpartikel, Lipidtröpfchen und DNA-haltige Fäden (Murakami et al. 1970). Basal in der Zelle liegt der große, unregelmäßig geformte Kern (Aumüller 1979). Außerdem werden im basalen Zytoplasma, vor allem bei älteren Tieren, Fetttröpfchen angetroffen.

2.3.2. Entwicklung

2.3.2.1. Praenatal

Ursprungsgewebe ist der kaudale Abschnitt des Woff'schen Ganges (Flietinger 1970; 1974 a). Mit 16,5 Tagen p.c. bildet sich dort die Samenblasendrüsenerweiterung aus, welche mit 17,5 Tagen noch an Größe gewinnt (Price, Pannabecker 1959). Mit 18,5 Tagen hat sich ein einfaches Divertikel entwickelt, welches in dorsokranialer Richtung weiterwächst. Mit 19,5 Tagen hat es sich schon erheblich verlängert, um dann, mit 21,5 Tagen eine kraniale Flexur aufzuweisen. Weitere Entwicklungsschritte sind erst nach der Geburt, die zwischen 21. und 23. Trächtigkeitstag erfolgt (Michel 1977), zu erwarten.

2.3.2.2. Postnatal

Während Wiesner (1934) nur eine sehr knappe lichtmikroskopische Beschreibung der postnatalen Entwicklungsvorgänge der Samenblasendrüse liefert, macht Price (1937) sehr detaillierte Angaben. Sie beobachtet die Entwicklungsvorgänge zwischen Geburt und 100. Lebenstag an 100 Tieren. Dabei gibt sie nicht an, wieviele Drüsen einer bestimmten Altersstufe jeweils untersucht werden. Doch stellt sie entscheidende Stadien, nämlich Geburt, 5. Tag p.p., 15. Tag, 30. Tag und 36. Tag, heraus. Es zeigt sich, daß die Samenblasendrüse nur sehr langsam wächst. Ihr Epithel differenziert sich erst mit dem 30. Tag und Sekretionsanzeichen treten noch später auf. 1959 (Clegg) und 1963 (Henningsen) folgen weitere, schon bei der Koagulationsdrüse genannte, lichtmikroskopische Untersuchungen. Wieder stehen bei der früheren Arbeit (Clegg 1959) ab dem 21. Lebenstag beobachtete Degenerationerscheinungen im Zentrum des Interesses. Als Ursachen werden die schon bei der Koagulationsdrüse bezeichneten Faktoren erwähnt. Die etwas neuere Arbeit (Henningsen 1963) betrachtet sehr eingehend den morphologischen Wandel der Drüse im Rahmen ihrer Entwicklung. Hierbei kommen zytologische und auch histochemische Befunde ergänzend hinzu.

Clegg (1966) stellt in seiner Arbeit die Gesamtzahl an Leydigzellen in den Hoden dem Gewicht von Samenblasendrüsen gegenüber. Dazu verwendet er Tiere im Alter von 25 bis 100 Tagen. Für die Ermittlung der Zahl an Leydigzellen mustert er 20 zufällig an Paraffinschnitten ausgewählte Gesichtsfelder bei 800-facher Vergrößerung durch. Die ermittelte Zahl multipliziert er mit dem vorher schon bestimmten Hodengewicht und erhält auf diese Weise einen, der natürlich vorhandenen Zahl proportionalen Wert.

In einer vorwiegend morphometrischen Arbeit (Clegg 1970) werden die Samenblasendrüsen von 32 Ratten im Alter zwischen 10 und 80 Tagen untersucht. Die Veränderung der Anteile von Bindegewebe, Muskulatur und Epithel werden planimetrisch ermittelt. Wieder werden die Ergebnisse aus der Planimetrie zur Zahl der Leydigzellen in den Tubuli seminiferi der Hoden in Beziehung gesetzt.

Die Samenblasendrüsen von Ratten vom 1. bis 40. Lebenstag werden in zwei weiteren Veröffentlichungen (Dahnke 1970; Dahnke, Mosebach 1970) licht- und auch elektronenmikroskopisch untersucht. Auch hier wird nicht angegeben, wieviele Tiere von bestimmten Altersstufen verarbeitet werden.

2.4. Wachstumsregulation der akzessorischen Geschlechtsdrüsen

2.4.1. Hormonelle Abhängigkeiten

Hormonelle Steuerungsprozesse bei der Entwicklung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen sind seit längerer Zeit schon Gegenstand intensiver Untersuchungen. Die Androgene sind bei diesen Differenzierungsvorgängen, im pränatalen Zeitraum von größter Wichtigkeit (Price, Ortiz 1965).

Besondere Bedeutung kommt dabei dem Testosteron zu. Sein Metabolismus in der Prostata wurde von Robel et al. (1974) und auch von Chung et al. (1981) eingehend untersucht. Entscheidender intraepithelialer Metabolit ist das, durch die 5- α -Reduktase aus Testosteron erzeugte Dihydro-

testosteron (DHT). Dieses bildet mit spezifischen Androgenrezeptoren Hormon-Rezeptor-Komplexe (Jung-Testas et al. 1981). Nach Verlagerung dieser Komplexe in den Zellkern kommt es dann zur Dereprimierung bestimmter Gene, die für die sekretorischen StoffwechsellLeistungen wichtig sind. Im Zuge der, über Transkription und Translation ablaufenden Proteinbiosynthese wird auch ein besonderes zytoplasmatisches, sekretorisches Protein, das Prostata-Binding-Protein (Pousette et al. 1981; Aumüller, Heyns 1981) gebildet. Seine Aminosäuresequenz ist geklärt (Heyns et al. 1981). Es ist in der Lage, die Aufnahme von DHT-Rezeptor-Komplexen in den Kern zu verhindern. Auf diese Weise kann es die Proteinbiosynthese nach Art eines negativen Feed-back-Mechanismus beeinflussen.

Auch Östrogene nehmen auf die Struktur und den Stoffwechsel der akzessorischen Geschlechtsdrüsen einen wichtigen Einfluß (Jung-Testas et al. 1981)

Die Bedeutung der Hormone für das Wachstum der Drüse wurde anhand von experimentellen, postnatalen Kastrationen, bzw. Applikation der betreffenden Hormone bestimmt. Bezüglich der Prostata liegen hierbei zahlreiche Veröffentlichungen vor: So führt Price (1937) Kastrationen von zwei Tage alten Ratten durch, und beobachtet eine Verzögerung des Reifungsprozesses. Eine Sekretion läßt sich erst mit 30 Tagen p.p. eindeutig nachweisen. Chung, Ferland-Raymond (1975) und Chung, Mc Fadden (1980) substituieren den kastrationsbedingten Ausfall von Androgenen. Letztere geben dabei an, daß sich bei kontinuierlicher Androgengabe zwischen zweitem und 24. Tag p.p., die nahezu normale, glanduläre Struktur und Funktion einstellt. Wird erst am 35. Tag kastriert, so steigt durch, drei Tage später appliziertes Testosteronpropionat, das Feuchtgewicht und der Proteingehalt, welcher vorher schon abgefallen war, wieder an (Schmidt et al. 1970). Desjardins, Jones (1970) ermitteln, bei ähnlichem Vorgehen, einen weniger starken Gewichtsabfall,

als bei unsubstituierten, kastrierten Tieren.- Über die Wirkung von Antiandrogenen beim Menschen und adulten Ratten gibt es viele Veröffentlichungen (Neumann et al. 1974; Neumann 1981; Tveter et al. 1974). Doch nur wenige befassen sich mit der Wirkung dieser Stoffgruppe auf die postnatale Rattenprostata. Walsh, Gittes (1970) kastrieren Ratten im Alter von 21 Tagen. Den dadurch bedingten Androgenausfall substituieren sie mit Testosteronpropionat. Applizieren sie nun zusätzlich das Antiandrogen Cyproteronacetat, so läßt sich ebenfalls eine Wachstumsverzögerung feststellen.

Zahlreiche Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Östrogentypen auf die Prostata adulter Ratten liegen vor (z.B. Kjaerheim et al. 1974; Griffiths et al. 1974; Thompson et al. 1979). Werden aber postnatal Östrogene verabreicht, so lassen sich in der Koagulationsdrüse, und schwächer in der dorsalen Prostata, insbesondere im Gangbereich, fibromuskuläre Hyperplasie und epitheliale Metaplasie nachweisen (Price, Williams-Ashman 1961). Arbeiten über die Wirkung von Antiöstrogenen während der postnatalen Entwicklung liegen für die Ratte noch nicht vor. Als eine in diesem Sinne wirksame Substanz kommt Tamoxifen (Senge et al. 1981) in Frage.

Für die Samenblasendrüse liegen vergleichbare Ergebnisse vor (Price 1937; Rubinstein 1944; Melampy, Cavazos 1953; Henningsen 1963).

2.4.2. Interaktionen von Epithel und Stroma während der Entwicklung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen:

Für die Ausreifung der Morphologie von akzessorischen Geschlechtsdrüsen sind aber nicht nur hormonelle Stimuli von Bedeutung, auch das Zusammenwirken stromaler und epithelialer Gewebsanteile ist sehr wesentlich. Nach vorheriger Trennung von Mesenchym und Epithel verschiedener Organe und anschließender Zucht dieser Gewebe in Kultur, führen Lasnitzki und Mizuno (1979) Gewebsrekombinationen durch. Die Rekom-

bination von Ratten-Sinus-Urogenitalis-Epithel mit Harnblasenmesenchym unter Androgeneinfluß führt zu einem Wachstumsstillstand des Epithels. Wird das Epithel dagegen wieder mit dem, ihm zugehörigen Mesenchym vereint, so entstehen prostataspezifische Strukturen. Bei Mäusen resultiert aus der Rekombination von Sinus-Urogenitalis-Epithel mit Mesenchym des embryonalen Integuments unter Androgeneinfluß, ein mehrschichtiges Plattenepithel (Cunha et al. 1980). Wird dagegen Mesenchym aus dem Sinus urogenitalis verwendet, entstehen innerhalb von vier Wochen normale, prostataähnliche Strukturen. Das Mesenchym scheint also für Differenzierung und Wachstum von Epithel wichtig zu sein. Erhärtet wird dieses Ergebnis durch die Rekombination von Sinus-Urogenitalis-Epithel mit einerseits Sinus-Urogenitalis-Mesenchym von testikulär feminisierten Mäusen (Tfm), und andererseits von intakten Mäusen unter Androgengabe. Nur die Rekombination mit Mesenchym intakter Mäuse führt zur Entstehung einer prostataähnlichen Drüsenstruktur. Das Sinus-Urogenitalis-Mesenchym von Tfm-Mäusen weist keine Androgenrezeptoren auf, weshalb, trotz testikulärer Androgenproduktion, eine Hormonwirkung auf stromaler Ebene nicht eintritt. Das Stroma scheint also einen Mediator für die Hormonwirkung auf das Epithel darzustellen.

Bei diesen Vorgängen spielen wohl auch die jeweiligen Mengenverhältnisse zwischen Mesenchym und Epithel eine Rolle (Chung, Cunha 1983). Und zwar ist allein der Anteil von Mesenchym in Gewebsrekombinationen von Bedeutung. Das Mesenchym wirkt wahrscheinlich über trophische Einflüsse auf das Epithel ein, und steuert so dessen Wachstum (Cunha 1984).

Die Frage, welche Faktoren im einzelnen auf zellulärer Ebene dabei wirken, ist noch nicht endgültig geklärt. Müntzing, Murphy (1977) bzw. Müntzing et al. (1979), schließen Chalone als wirksame Substanzen aus. Möglicherweise ist Kollagen ein wichtiger Faktor (Müntzing 1981). Dabei

könnte ein postulierter "homeostatic constraint mechanism" vorliegen: Kollagen, welches wachstumsfördernd auf das Epithel wirkt, wird seinerseits von einem, vom Epithel produzierten, kollagenolytischen Enzym abgebaut. Dies geschieht in umso höherem Maße, je mehr Epithel im Rahmen des fortschreitenden Wachstums entsteht. Auf diese Weise stellt sich ein Wachstumsgleichgewicht zwischen stromaler Kollagenproduktion und darauf aufbauendem Epithelwachstum einerseits, und epithelialem Kollagenabbau und daraus hervorgehendem, verringertem Epithelwachstum andererseits, ein.

Die isolierte Betrachtung von Kollagen allein als regulativem Moment ist vermutlich nicht ausreichend. Der nichtzelluläre Anteil des Stromas (Extrazellulärmatrix=ECM) setzt sich aus verschiedenen Kollagenen, Elastin, den Glycoproteinen Fibronectin und Laminin, und der Grundsubstanz zusammen. Letztere besteht u.a. aus einer Reihe verschiedener Glykosaminoglykane, Polysacchariden, Glycolipiden, wobei laufend neue Bestandteile entdeckt werden (Hay 1982). Diese ECM hat u.a. möglicherweise die Aufgabe, die Epithelzellform zu beeinflussen, um auf diese Weise die Ansprechbarkeit der Zellen auf bestimmte Faktoren zu verändern (Gospodarowicz et al. 1981). Auch Untersuchungen an Rattenmammapithel unterstützen solche Schlüsse (Wicha 1984). Aus Kulturversuchen mit Mammapithel auf einer künstlich hergestellten ECM läßt sich folgende Modellvorstellung entwickeln: Die Epithelzellen verfügen über zwei Typen von Rezeptoren, die an ihrer Oberfläche fixiert sind: Rezeptoren für Hormone und andere auf dem Blutweg herantransportierte Stoffe, und Rezeptoren für Komponenten der ECM, z.B. das, in der Basalmembran enthaltene, Laminin. Bei Reizung eines dieser Rezeptortypen kommt es dann, über die Beeinflussung des Zytoskelettes, zur Zellformveränderung. Damit einhergehend, wird auch die Konfiguration des anderen Rezeptortypes geändert, wodurch dieser dann in seiner Ansprechbarkeit verändert wird. So sind bei Wachstum und Differenzierung von Drüsen

sowohl die vom Stroma ausgehenden Signale, als auch hormonelle Stimuli von Bedeutung, wobei sich diese wechselseitig beeinflussen.

3. Material und Methodik:

Untersucht wurden dorsale Prostata, Koagulations- und Samenblasendrüse von 40 männlichen Wistarratten im Alter von einem Tag bis 38 Tagen. Die Tiere waren im einzelnen 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 19, 21, 24, 26, 28, 33 und 38 Tage alt, wobei von jeder Altersstufe je zwei verwendet wurden. In Anlehnung an Olds, Olds (1984) wurde die Präparation der Drüsen unter tiefer Äthernarkose durchgeführt.

Nach Durchtrennung der Bauchhaut in der Medianen, Verlängerung des Schnittes nach kranial bis zum Kinn und nach kaudal bis zur Schwanzwurzel, wurden Bauch- und Bauchfellhöhle durch einen Längsschnitt in der Linea alba, vom Pecten ossis pubis bis zur Cartilago xiphoidea, eröffnet. Entlastungsschnitte entlang den Rippenbögen machten die Situation übersichtlicher. Dann wurden die Pleurahöhlen durch Inzisionen ins Diaphragma eröffnet, und anschließend diese Schnitte entlang der Brustwand verlängert, um das Zwerchfell absetzen zu können. Sternum und angrenzende Rippenknorpel- und Rippenteile wurden, bei mehr als 10 Tage alten Tieren, großzügig abgesetzt; bei jüngeren Tieren aber wurden sie, wegen der möglichen, zu großen Blutverluste, vor Einleitung der Perfusion, nur im kaudalen Bereich bis zur ersten Rippe gelöst, und dann, unter Abklemmung der Arteria thoracica interna, nach kranial geklappt. Bei mehr als 10 Tage alten Tieren wurde dann das Darmkonvolut aus der Bauchhöhle herausverlagert, und die Arteria mesenterica cranialis im Bereich der Gekröswurzel ligiert. Wegen der räumlichen Enge und der durch diese Manipulation entstehenden Zugkräfte auf die Aorta abdominalis, wurde bei jüngeren Tieren auf diese Ligatur verzichtet. Dann wurde auch der Kopfbereich von der Blutzufuhr abgeschnitten. War der Descensus testiculorum schon eingetreten, wurden die Hoden in die Bauchhöhle zurückverlagert. Anschließend wurde, in Anlehnung an das von Gabe (1976) vorgeschlagene Verfahren, doch mit gewissen Modifikationen, eine Perfusionsfixation durchgeführt. Bei über 26 Tage alten Tieren wurde

mit einer starren Kanüle (Durchmesser ca. 1mm) der linke Herzventrikel punktiert und dann, nachdem eine geringe Menge (ca. 5 ml) Vorspülflüssigkeit eingeflossen war, das rechte Atrium cordis, zur Gewährleistung des Abflusses, ebenfalls eröffnet. Bei jüngeren Tieren wurde dieses starre Injektionssystem durch ein Glaskapillarsystem (Durchmesser ca. 0,2 mm) in Verbindung mit einem flexiblen, dünnen Kunststoffschlauch, der zwischen Injektionsspritze und Kapillare geschaltet wurde, ersetzt. Die Vorspülung erfolgte mit 17 °C warmer, isotoner Kochsalzlösung unter Zusatz von 2% Polyvinylpyrrolidon (PVP, Merck, Darmstadt) solange, bis aus dem rechten Atrium nur noch wässrige Lösung abfloß. Zusätzlich ließ sich der Erfolg der Spülung am Gefäßfüllungszustand der Hoden beobachten. Erst wenn die auf ihrer Oberfläche verlaufenden Venen kein Blut mehr enthielten, wurde die Vorspülung abgeschlossen.

Anschließend wurde, wie schon vorher, unter manueller Kontrolle, langsam etwa fünf Minuten lang mit einer Fixierungslösung (je nach Alter 20 bis 40 ml) perfundiert. Die eiskalte Fixierungslösung hatte folgende Zusammensetzung: 3% Glutaraldehydlösung (Merck) unter Zusatz von 4% PVP und 0,05% CaCl_2 (Gorgas, Zaar 1984). Die Perfusionsfixation erfolgte solange bis Hoden und Skelettmuskulatur im Beckenbereich blaßbraun und leicht glasig erschienen. Mit einem Querschnitt, der kranial des Vorderendes der Samenblasendrüsen, durch Aorta, Vena cava caudalis, innere Lendenmuskulatur, Wirbelsäule und lange Rückenmuskeln erfolgte, wurden Becken und Beckengliedmaßen vom Rest des Rumpfes abgetrennt. Nach Absetzen von Gliedmaßen, Darmbeinen, Schwanz und Penis, konnten Urogenitaltrakt, Rektum und Skelettmuskelanteile durch einen, entlang der Facies pelvina ossis sacri nach kranial geführten, horizontalen Schnitt, dargestellt werden. Durch leichten Zug am Rektum wurde dieses stumpf abgesetzt. Für die Gewinnung von Material für die konventionelle lichtmikroskopische Präparation wurde die gleiche Vorspülflüssigkeit,

jedoch Bouin'sche Lösung als Fixierungslösung verwendet. Die perfundierten Urogenitalkomplexe wurden entsprechend der weiteren Verwendung entweder in frische 3% Glutaraldehyd-Lösung oder in Bouin'sche Lösung eingebracht.

Bei den mit Glutaraldehyd fixierten Präparaten, wurden dann unter der Stereolupe (Fa. Wild) im Glutaraldehydbad (entsprechend den anatomischen Darstellungen von Chiasson (1958), Greene (1959), Hagemann, Schmidt (1960), Rowett (1960), Jung (1962) und Smith, Calhoun (1968)), die einzelnen Drüsen feinpräparatorisch dargestellt: Zunächst wurde, von ventral her, im Bereich des Corpus vesicae das Peritoneum inzidiert. Dieser Schnitt wurde dann nach kaudal, in Richtung ventraler Prostata, verlängert. Die diese umgebende Fettgewebskapsel wurde miteröffnet, Fett und Serosa entfernt. Von kaudal her mußten dann zwei dorsolateral verlaufende Schnitte nach kranial durch dorsal noch erhaltene Skelettmuskelanteile gelegt werden. Auf diese Weise wurden Urethra und Vesica urinaria mit angelagerten Drüsen gewonnen. Die Blase ließ sich dann leicht am Collum vesicae bis auf einen Stumpf absetzen. Die sich dorsal auflagernde dorsale Prostata konnte dann bei älteren Altersstufen isoliert von der lateralen abgesetzt werden. Anschließend wurde die ventrale Prostata abgesetzt. Schließlich hafteten nur noch laterale Prostata, Koagulations- und Samenblasendrüse am Urethralstumpf. Die laterale Prostata war nun gut zu erkennen und absetzbar. Samenblasen- und Koagulationsdrüse wurden gemeinsam abgetrennt, und dann entweder gemeinsam (v. a. bei ein bis zehn Tage alten Tieren), oder bei älteren Tieren voneinander gelöst, und dann getrennt voneinander verarbeitet.

Alle Drüsen wurden in Blöcke von ca. 1 mm Kantenlänge geteilt, und für weitere drei Stunden in 3% Glutaraldehydlösung nachfixiert. Danach wurden die Gewebeblöcke für mindestens 24 Stunden in eine Waschlösung (0,15 M Na-Kakodylat-Puffer mit Saccharose-Zusatz, pH 7,3 und 340 mosmol) bei etwa 6 °C eingebracht. Diese wurde nach 12 Stunden er-

neuert. Bei Tieren, die jünger als 17 Tage waren, konnten dorsale und laterale Prostata nicht mehr voneinander getrennt werden. Sie wurden deshalb in situ belassen, und zusammen mit dem Urethralstumpf weiterverarbeitet. Anschließend wurden die Blöcke drei Stunden lang mit einer 1% Osmiumtetroxidlösung behandelt. Nach einer weiteren Spülung (drei mal 10 Min.) in Puffer wurden sie folgendermaßen in Araldit eingebettet: Es wurden zwei verschiedene Verfahren angewandt, die sich in der Art der Entwässerung unterscheiden. Beim ersten Verfahren wurde in der aufsteigenden Azetonreihe (50%, 70%, 90%, 100%) insgesamt fünf Stunden lang entwässert. Darauf wurden die Blöcke in Azeton-Araldit-Gemische zunehmender Aralditkonzentration (3:1; 1:1; 1:2) für die Dauer von 48 Stunden verbracht. Schließlich erfolgte die Einbettung in reines Araldit. Beim zweiten Verfahren erfolgte die nur 80 Minuten dauernde Entwässerung in der aufsteigenden Alkoholreihe (70%, 90%, 100%, 100%). Danach wurden die Blöcke für zwei mal 15 Min. in reines Propylenoxid verbracht. Dann folgte, nachdem die Blöcke für 30 Minuten in einem Propylenoxid-Araldit-Gemisch (1:1) verweilt hatten, wiederum die Überführung in Araldit.

Bei den Blöcken, die sowohl dorsale als auch laterale Prostata enthielten, war ein Umblocken nötig, damit diese beim Schneiden exakt in kranio-kaudaler Richtung gelagert waren. Somit konnten exakte Transversalschnitte angefertigt werden, die eine räumliche Zuordnung der einzelnen Drüsenteile ermöglichten.

Mittels eines LKB Ultratome III, Typ 8801 A wurden Semidünnschnitte mit einer Schnittdicke von 1 μm angefertigt. Diese Schnitte wurden dann mit Methylenblau, oder zur Darstellung der Basalmembranen, mit der Basalmembranfärbung nach Amselgruber und Sinowatz (1986) gefärbt. Die Schnitte wurden mit Eukitt eingedeckt.

Für die feinstrukturelle Untersuchung wurden silberfarbene Ultradünnschnitte (LKB Ultratome III, Typ 8801 A; Reichert-Jung Ultracut E, Typ

701704) von ca. 50 nm Dicke, von allen Drüsen und Altersstufen hergestellt. Die Schnitte wurden mit 6.5% Uranylazetat und 1% Bleizitrat (Reynolds 1963) kontrastiert. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden mit einem Zeiss Elektronenmikroskop 902 angefertigt.

Die mit Bouin'schem Gemisch fixierten Präparate wurden 24 Stunden in der Fixierungslösung belassen und dann in 70% Äthanol eingebracht. Die Entwässerung erfolgte über eine aufsteigende Alkoholreihe (70%, 80%, 96% Äthanol; zweimal 100% Isopropanol) und Xylol als Intermedium. Darauf erfolgte die Einbettung der im Zusammenhang belassenen Drüsen in Paraplast. Auch hier wurde auf eine exakte, kraniokaudale Lagerung der Präparate geachtet.

Von den in Paraplast eingebetteten Drüsen wurden Serienschritte von je 4 µm Dicke von hergestellt (Leitz 1512 Rotationsmikrotom; Leitz Grundschlittenmikrotom; Sartorius Mod. 32 Schlittenmikrotom). Folgender Modus galt dabei: Pro Objektträger wurde ein Schnittband von vier Schnitten aufgezogen. Die nächsten vier Schnitte wurden verworfen, und die folgenden dann wieder aufgefangen. Insgesamt wurden so pro Altersstufe im Durchschnitt 120 Objektträger mit jeweils vier Schnitten angefertigt. Je nach Anzahl der vorliegenden Objektträger und nach Altersstadium der Ratten wurden dann, zur Lokalisation der verschiedenen Drüsen, jeder 10. bis 15. Objektträger H.-E.-gefärbt. An den interessanten Stellen wurden zusätzlich drei weitere Färbungen bzw. Reaktionen durchgeführt, nämlich die Trichromfärbung nach Masson-Goldner, die Färbung der Mucopolysaccharide mit Alcianblau 8 GS und die PAS-Reaktion nach Mc Manus (Romeis 1968; Burck 1982). Die Schnitte wurden mit Eukitt eingedeckt.

Die lichtmikroskopische Untersuchung wurde auf einem Leitz-Mikroskop (Dialux 20) durchgeführt. Photographien wurden unter automatischer Belichtungsmessung (Leitz Vario-Orthomat) angefertigt.

4. Ergebnisse:

4.1. Untersuchung der postnatalen Entwicklung der dorsalen Prostata

4.1.1. Lichtmikroskopische Befunde

4.1.1.1. Drüsenkörper

1. bis 5. Tag: Aussprossung des Epithels

Schon am 1. Tag ist eine eindeutige Zuordnung von späterer lateraler, dorsaler und ventraler Prostata anhand der räumlichen Verlaufsrichtung der epithelialen Sprosse möglich. Sie nehmen ihren Ursprung vom Epithel der Tunica mucosa der Urethra aus (Abb. 1). Die Dorsallappensprosse nehmen hierbei ihren Ausgang von der Furche seitlich des Colliculus seminalis, teilweise aber auch kranial von ihm. Von dort aus wachsen sie zunächst in eindeutig dorsaler Richtung aus. Dann, kurz vor Erreichen des dorsal gelegenen Ductus deferens biegen sie in Richtung auf eine verdichtete Bindegewebszone, dorsolateral der Samenblasendrüse, ab. Dabei zeigen die Sprosse am Ursprung kleine, sich ins Urethrallumen öffnende, schlitzförmige Lumina. Diese sind kurz und enden blind. Im weiteren Verlauf (2. Tag) wird die verdichtete Bindegewebszone nicht mehr nur dorsolateral der Samenblasendrüsensbasis gefunden, sondern auch eindeutig dorsal. Hier zeigt sie sich, ab dem 2. Tag, als keilförmiges Gebilde, das ventral des Rektums liegt. Eingestreut in sie finden sich, in größerem Abstand voneinander, kleine, epitheliale Knospen von nahezu kreisrunder Form. Eine segmentäre Differenzierung der epithelialen Sprosse in Ganggewebe bzw. künftige Tubuli oder Alveolen ist in den ersten zwei Tagen noch nicht möglich. Am 3. Tag jedoch lassen sich die Gänge erstmals eindeutig anhand ihres gegenüber den künftigen Tubuli ausgeprägteren bindegewebigen Mantels identifizieren. Sie liegen, zusammen mit denen der lateralen Prostata in einem zur Medianen hin geöffneten Halbkreis. Dabei nehmen sie die am weitesten dorsal gelegenen Positionen ein. Während dieser ersten Periode (bis zum 5. Tag) und auch weiterhin bis zum 19. Tag, steht zunächst die tubulöse Struktur des Drüsenkörpers im

Vordergrund. Ab dem 4. Tag ist der Beginn von dichotomen Teilungen der Epithelsprosse zu erkennen (Abb. 2).

Innerhalb der Sprosse sind die einzelnen epithelialen Zellen durch Spalträume voneinander getrennt. Diese Spaltenbildung ist am 3. Tag, also zum Zeitpunkt der erstmaligen möglichen segmentären Differenzierung, immer noch vorhanden, um dann am 4. Tag zu verschwinden. Die Zellen sind zwischen 1. und 7. Tag unregelmäßig geformt, und lediglich an den Spitzen der Sprosse in Verlaufsrichtung der Einsprossung orientiert. Sie besitzen zentralgelegene längsovale Kerne, die bis zum 38. Tag nur geringe Mengen Heterochromatins aufweisen. Bis zu diesem Zeitpunkt enthalten die Kerne in der Regel ein bis zwei Nukleoli. Die Mitoserate der epithelialen Sprosse ist am 1. Tag noch relativ niedrig (1 Mitose/ 10 Gesichtsfelder), um dann, ab dem 2. Tag (16 Mitosen/ 10 Gesichtsfelder), deutlich anzusteigen. Auf diesem Niveau verharret sie bis zum 11. Tag. Das Zytoplasma der Epithelzellen bildet in dieser Phase nur einen schmalen Saum. Zwischen 2. und 5. Tag fallen im gesamten Plasmaraum im Semidünnschnitt kleine Vesikeln auf. Diese zeigen sich erneut zwischen 11. und 14. Tag. Die Basalmembran reagiert schon am ersten Tag bei der PAS-Reaktion schwach positiv. Zusätzlich tritt am 2. und 3. Tag eine schwache Anfärbung des basalen Plasmalemmas in der Alcianblaufärbung auf.

Das Bindegewebsgebiet, in welches die Epithelien einsprossen, ist am 1. Tag von zahlreichen Kapillaren vaskularisiert. Größere Gefäße fehlen. Das Bindegewebe erscheint noch undifferenziert und besteht aus langgezogenen mesenchymalen Zellen mit langgestrecktem, ovalem, teilweise auch rundem Kern. Dieser enthält einen Nukleolus und ist mäßig basophil. Der Kollagengehalt erweist sich in der Masson-Goldner-Färbung als sehr gering. Vereinzelt zeigen sich eosinophile Granulozyten. Die den Sprossen unmittelbar benachbarten stromalen Bereiche, wachsen zusammen mit den Epithelsprossen aus. Auf diese Weise vollzieht die innerste Lage der

Bindegewebszellen, bei lockerer Anlehnung, die Verlaufsrichtung der Sprosse nach. Dabei ist am 1. Tag die Mitoserate im Stroma noch niedrig. Vom 2. bis zum 12. Tag sind zahlreiche Mitosen zu sehen.

Bis zum 5. Tag ändert sich an diesen Verhältnissen nichts, abgesehen davon, daß immer mehr Zellen des Stromas, bei lockerer Anlehnung, in die Verlaufsrichtung der Sprossung mitgezogen werden. So liegen am 5. Tag etwa drei bis fünf Schichten konzentrisch um die jeweiligen Epithelstränge. Schon am 3. Tag aber sind ein bis zwei Schichten dieser Zellen etwas abgeflachter und enger anliegend. Dies zeigt sich noch deutlicher am 5. Tag, an dem eine Lage abgeflachter Zellen eng anliegt und etwa vier Schichten in größerem Abstand konzentrische Ringe bilden. Diese Schichten erscheinen jetzt in der Alcianblaufärbung schwach bläulich. Insgesamt werden während dieser Phase die Epithelsprosse und -knospen durch breite Stromaanteile weit voneinander getrennt.

7. bis 12. Tag: Kanalisierung und beginnende zelluläre Polarität

Eine durchgehende Lumenbildung ist in den Epithelsprossen bis zum 7. Tag kaum vorhanden. Am 5. Tag fallen nur streckenweise, in weiter zentral gelegenen Sprossen, schlitzförmige Hohlräume auf. Diese Tendenz verstärkt sich bis zum 7. Tag. Das noch weiterhin rasch fortschreitende Längenwachstum der Sprosse wird in der linearen Ausrichtung und länglichen Form der epithelialen Zellen an den Spitzen der Sprosse sichtbar.

Ab dem 7. Tag ist eine Lobulierung im bindegewebigen Bett der dorsalen Prostata erkennbar. Es lassen sich jetzt zwei Läppchen pro Seite unterscheiden (Abb 3).

Am 10. Tag lassen sich in der überwiegenden Mehrzahl der Gänge nahe ihrem Ursprung, d.h. weiter kaudal, eindeutig Lumina nachweisen. Am 11. Tag läßt sich in den in der Peripherie gelegenen künftigen Alveolen stellenweise eine Verlagerung der Kerne der Epithelzellen nach basal hin

verzeichnen (Abb. 4). Dieser Prozess geht dort der Lumenbildung am 11. bis 12. Tag voraus. Noch vorher, am 10. Tag, entstehen in diesen Bereichen der Sprosse Erweiterungen. Es zeigt sich an dem Verlauf der Kanalisierung, daß diese von zentral nach peripher, d.h. von der Urethra ausgehend, fortschreitet. Insgesamt erscheint dabei die dorsale Prostata bis zum 12. Tag immer noch eher als tubulöse Drüse. Der alveoläre Anteil ist geringer.

Am 10. Tag liegen die Kerne der Epithelzellen meist zentral und haben rundliche Form. Doch mit dem 7. Tag ist der zytoplasmatische Saum deutlich breiter geworden. Diese Tendenz hält bis zum 11. Tag kontinuierlich an. Dann ist der Zytoplasmasaum schon sehr breit. An diesem Tag nimmt der Kern dann die Hälfte bis drei Viertel der Zellhöhe ein. Auch ohne Lumenbildung in den betreffenden Abschnitten haben die Zellen hochprismatische Form (Abb. 4). Die Mitoserate liegt ab dem 11. Tag auf hohem Niveau (18-24 Mitosen/ 10 Gesichtsfelder). In lumenhaltigen Abschnitten nimmt der basal liegende Kern jetzt ein Drittel bis die Hälfte der Zellhöhe ein. Ab dem 14. Tag beträgt seine Größe nur noch ein Drittel der Zellhöhe. Das Zytoplasma ist dabei bei der H.-E.-Färbung leicht basophil. Ab dem 7. Tag ist bei der PAS-Reaktion die Basalmembran leicht erkennbar.

Am 11. Tag zeigen sich in Semidünnschnitten, auf halbem Weg zwischen lumenalem Plasmalemm und Nukleus, aufgehellte Zonen. Dies wird am 12. Tag noch deutlicher. Ebenfalls am 11. Tag erscheinen infranukleär vereinzelt tiefblaue Granula, welche am 12. Tag schon wieder fehlen. Zudem lassen sich am 12. Tag im H.E.-Schnitt hohe, schlanke, intensiver eosinophile, stiftartige Zellen mit dichtem basalem Kern belegen.

Ab dem 7. Tag ist, wie schon erwähnt, der Beginn einer Lobulierung der dorsalen Prostata zu erkennen. Dabei zeigen die in den Bindegewebsstraßen gelegenen Zellen, verglichen mit den weniger differenzierten Zellen in den interepithelialen Bereichen, einen höheren Differenzierungs-

grad mit spindelförmigen, dichteren Kernen. Mit dem 10. Tag läßt sich mit der Masson-Goldner-Färbung, intertubulär und -alveolär eine Zunahme des Kollagengehaltes nachweisen. Zudem tritt eine Abflachung der periepithelialen Zellen in den drei bis vier subepithelialen Lagen auf. Der Durchmesser der Kapillaren steigt im Durchschnitt an.

Periepithelial ist im Stroma dann folgende Schichtung ausgebildet:

1. eng angelagert: eine abgeflachte Schicht von grauweiß angefärbten Zellen, bei denen es sich vermutlich um Vorläufer von Fibroblasten handelt
2. in etwas Abstand: zwei, aus gleichgearteten Zellen bestehende Lagen
3. weiter außen: zwei weitere, aus undifferenzierten Mesenchymzellen bestehende Lagen

Mit zunehmendem Alveolardurchmesser wird das zwischen ihnen liegende Bindegewebe immer weiter zusammengedrängt.

Ab dem 12. Tag schließlich, ist nun mittels Masson-Goldner-Färbung eine Differenzierung der Mesenchymzellen möglich: Die Zellen der ersten, eng angelagerten Schicht, färben sich grün an. Dies spricht für das Vorliegen von Fibroblasten. Die Zellen der nächsten Schicht zeigen einen rötlichen Farbton, weshalb es sich um glatte Muskelzellen handeln dürfte. Ihre Kerne sind jetzt zigarrenförmig. Insgesamt sind die Stromazellen weitgehend entwickelt. Der Kollagengehalt im Stroma ist relativ hoch. In die verdichteten, mantelartigen, periepithelialen Bereiche beginnen jetzt Kapillaren von außen einzudringen. Hierbei treten, v.a. in Gefäßnähe, ab dem 12. Tag zunehmend Mastzellen auf.

13. bis 17. Tag: Beginn der sekretorischen Tätigkeit im Drüsenepithel

Ab dem 13. Tag finden sich in den Gängen erste, geringe Sekretmengen in Form intensiv eosinophiler, fädiger Strukturen. Das Sekretmaterial haftet der Epitheloberfläche oft noch an. Bei der PAS-Reaktion reagiert es schwach positiv. Im Semidünnschnitt sind dunkelblaue Granula im Lumen

vereinzelte nachweisbar. Mit dem 14. Tag zeigen sich auch in den Tubuli und Alveolen geringe Mengen fädiger, marginal liegender Massen. Diese sind bei der H. E.-Färbung intensiv eosinophil. Im Semidünnschnitt zeigen sie sich als zartes, lichtblaues, fädiges Gespinnst, in welches vereinzelte intensiv blaue Granula eingestreut liegen. In der PAS-Färbung erscheint das Sekret rosarot. Die Sekretion verstärkt sich kontinuierlich bis zum 17. Tag.

In weiter differenzierten Alveolen zeigt sich die Neigung des Epithels zur Bildung papillärer Vorwölbungen ins Lumen (Abb. 5). Im Epithel vermindert sich die relative Kerngröße ab dem 14. Tag auf ein Drittel der Zellhöhe. Die Kerne liegen dabei basal. Weiterhin lassen sich ab dem 13. Tag aufgehellte, unregelmäßig begrenzte supranukleäre Zonen im Semidünnschnitt eindeutig nachweisen, die dem Golgiapparat entsprechen dürften (Abb. 6). Ab dem 14. Tag reagiert bei der PAS-Färbung neben der Basalmembran auch das luminale Plasmalemm positiv. Mit dem 17. Tag zeigen die Zellen schließlich die Bildung luminaler Protrusionen, die auf eine apokrine Sekretion deuten.

Im Stroma liegen in den peripheren Lappenbereichen am 13. Tag die Alveolen eng zusammengedrängt, weshalb das Bindegewebe nur noch schmale, intralobuläre Bänder bildet. Weiter zentral ist die Anordnung dagegen noch lockerer. Hier sind die Bindegewebsareale noch ausgedehnter. Die Mitoserate ist dabei deutlich reduziert.

Am 17. Tag ist ein deutliches subepitheliales Kapillarnetz ausgebildet. Einher mit der zunehmenden Vaskularisierung auch in den epithelfernen Bereichen geht dort ein Ansteigen der Zahl der freien Bindegewebszellen wie Mastzellen, Granulozyten, Lymphozyten und Makrophagen.

Am 17. Tag besteht der perialveoläre Stromamantel in weiter fortgeschrittenen Zonen aus folgenden Schichten, die sich in der Masson-Goldner-Färbung folgendermaßen darstellen:

1. Subepithelial: eine dünne, aus einer Zellage bestehende Fibroblastenschicht
2. Außen herum: vier Zellagen mit rötlich gefärbtem Zytoplasma, wobei es sich um glatte Muskeln handelt
3. Darauf folgend: zwei grünliche Zellagen von Fibroblasten bzw. Fibrozyten

Alle Schichten weisen zirkulären Verlauf auf.

19. bis 24. Tag: Neben ekkriner auch apokrine Sekretion

Die Neigung zur Bildung papillärer, epithelialer Vorwölbungen in die Lumina der Alveolen verstärkt sich zunehmend bis zum adulten Zustand. Das Stroma zwischen den Alveolen ist mit deren Größenzunahme zu schmalen Septen zusammengedrückt.

Erstmals tritt am 19. Tag ein Vorgang auf, der als "apical blebbing" zu bezeichnen ist. Er ist ein Hinweis auf beginnende apokrine Sekretion (Abb. 7). Im Semidünnschnitt zeigen sich dabei intraluminal, neben feingranulärem Material auch blaßblaue Bläschen unterschiedlicher Größe. Diese Sekretion hält im weiteren Verlauf an, und zeigt sich besonders deutlich am 24. Tag in Form epithelialer Abschnürungen. In der PAS-Reaktion verhält sich das Sekret jetzt deutlich positiv. Dabei fällt auch eine graduelle Zunahme der Sekretmenge im Gangsystem im Vergleich zum 17. Tag auf. Darüber hinaus lassen sich am 24. Tag Zellen in den alveolären Lumina beobachten. Es handelt sich um intensiv eosinophile, runde Zellen, mit dichten Kernen.

Die Mitoserate bleibt im Epithel bis zum 21. Tag auf konstantem Niveau (ca. 20 Mitosen/ 10 Gesichtsfelder), um dann ab dem 24. Tag (2 Mitosen/ 10 Gesichtsfelder) abzusinken. Die Anfärbbarkeit des Zytoplasmas bleibt gegenüber den vorhergehenden Stadien unverändert. Innerhalb der aufgeteilten, supranukleären Zonen fällt im Semidünnschnitt ab dem 19. Tag der Nachweis feiner Vesikeln leicht. Sie finden sich aber auch außerhalb

dieser Zone, oft direkt subplasmalemmatisch. Vereinzelt finden sich in diesen subplasmalemmatischen Vesikeln, aber auch im supranukleären Raum, tiefblaue, feine Granula. Die Oberfläche der Epithelzellen zeigt ab dem 19. Tag einen unruhigen Verlauf. Die PAS-Reaktion des luminalen Plasmalemmes steigt gleichzeitig weiter an. Oben genannte, stiftartige Zellen sind auch in dieser Phase auffindbar.

Im Stroma werden die periepithelialen und interalveolären Bindegewebs- und Muskelzellen ab dem 19. Tag deutlich PAS-positiv. Mitosen fehlen jetzt fast völlig. Mit 24 Tagen zeigen sich im Stroma neben Kapillaren auch Arteriolen und Venulen. Das arterioläre Endothel färbt sich dabei ab dem 26. Tag in der PAS-Reaktion schwach positiv an. Direkt subepithelial gelegene Kapillaren werden vereinzelt von Fibrozytenausläufern umschieden. Stellenweise wird durch diese Kapillaren das alveoläre Epithel vorgewölbt.

26. bis 38. Tag: Abschlüpfung der Epithelzellen, weitergehende Sekretion und Ausbildung des adulten Zustandes

Am 26. Tag finden sich in den alveolären Lumina in größerer Zahl zwei Zelltypen (Abb. 8, 9 u. 10):

1. Intensiv eosinophile, oval geformte Zellen mit dichtem, stabförmigem, kleinem Kern
2. Eosinophile, ballförmige, große Zellen mit locker strukturiertem Kern.

Am 28. Tag agglomerieren die dichten Zellen, wobei die Sekretmenge inzwischen, bei unverändertem Aussehen, stark angewachsen ist.

Vom 33. bis zum 38. Tag sind keine besonders markanten Entwicklungsschritte zu erkennen. Lediglich in den Gängen finden sich am 38. Tag noch vereinzelt Agglomerate intensiv eosinophiler Zellen, während die alveolären Lumina wieder frei von Zellen sind.

Im Epithel der Alveolen liegen die Kerne weiterhin basal. Ihre Form ist jetzt rundlich-oval. In Semidünnschnitten zeigen sich am 26. Tag neben

den, in der Mehrzahl vorliegenden, etwas intensiver angefärbten Zellen, blässere, die sich ins Lumen vorwölben (S.a. Abb. 8). Ihre basal gelegenen Kerne sind dabei lockerer strukturiert und rund. Im übrigen wird die Oberflächenkontur der luminalen Plasmalemmata insgesamt immer glatter.

Zytoplasmatische Granula fehlen am 38. Tag. Außerdem fällt auf, daß in Epithelzellen in unmittelbarer Nachbarschaft zu subepithelialen Gefäßen, vereinzelt basal Vesikeln auftreten. Die Anfärbbarkeit des luminalen Plasmalemmes in der PAS-Reaktion ist ab dem 26. Tag stark im Abnehmen begriffen.

Da sich an den Basalzellen nur geringe Änderungen abspielen, kann ihre Entwicklung zusammengefaßt betrachtet werden:

Basalzellen sind in früheren Entwicklungsstufen, d.h. vor der Kanalisierung, lichtmikroskopisch nicht auffindbar. Erstmals treten sie am 11. Tag in geringer Anzahl in Erscheinung. Ihre Zahl steigt bis zum 14. Tag noch leicht an. Sie sind dabei zwischen den basalen Anteilen benachbarter Epithelzellen eingekeilt, und erreichen das Lumen nicht. Mit ihrer nach außen gerichteten, breiten Basis, lagern sie sich der Basalmembran direkt auf. Sie haben insgesamt dreieckige Form. Der Kern füllt dabei die Zelle fast ganz aus, und erscheint in Semidünnschnitten dichter, als die der anderen Zellen. Er enthält außerdem eine größere Menge an Heterochromatin. Ein Nukleolus ist erst ab dem 14. Tag sicher regelmäßig nachweisbar.

4.1.1.2. Ausführungsgangsystem

Schon ab dem 3. Tag kann man an den Gängen zwei Abschnitte unterscheiden:

1. Die urethranahen Anteile, innerhalb der Manschette des M. urethralis
2. Die weiter kranial gelegenen Anteile, außerhalb der Manschette.

Ihren Ursprung nehmen die Ausführungsgänge aus der Furche lateral des Colliculus seminalis, aber auch weiter kranial. Dabei wachsen sie, zunächst noch als solide Sprosse, direkt nach dorsal, und durchbrechen den M. urethralis. Sie drainieren später die weiter kaudal gelegenen Anteile der dorsalen Prostata. Andere wachsen zunächst nach kranial und dann nach dorsolateral aus und versorgen die auf Höhe der Samenblasendrüsensbasis gelegenen Anteile der dorsalen Prostata. Sie können nun, zusammen mit den Ausführungsgängen der lateralen Prostata, als halbkreisförmiger, nach der Medianen offener Ring, lateral von Gld. vesicularis und Ductus deferens, im Querschnitt getroffen werden.

Die Entwicklung des Gangsystems soll im folgenden kurz dargestellt werden:

Gänge sind erst ab dem 3. Tag, aufgrund der Ausformung ihres fibromuskulären Mantels, von künftigen, tubulösen Anteilen der Drüsen zu unterscheiden. Dieser Mantel besteht aus fünf bis sechs konzentrisch angeordneten Lagen, die sich aus relativ locker angeordneten Zellen zusammensetzen. Sie färben sich bei der Masson-Goldner-Färbung einheitlich grauweiß an. In Semidünnschnitten erscheinen zu diesem Zeitpunkt die zwei inneren Lagen intensiver blau angefärbt als die weiter außen gelegenen. Alle Zellen sind langgestreckt, dünn, und haben einen, der äußeren Zellform angepaßten Kern. Dieser weist lockeres Chromatin auf. Während am 3. Tag die dem Epithel unmittelbar anliegenden Zellen sich mit Alcianblau schwach anfärben lassen, sind es am 5. Tag nur noch die weiter außen gelegenen. Die vier innersten Lagen bleiben dann nahezu ungefärbt. Ab dem 11. Tag ist mit der Masson-Goldner-Färbung eine Differenzierung der Zelltypen möglich (Abb. 11): Ganz innen finden sich ein bis zwei Lagen grünlicher, abgeflachter Zellen, die als Fibroblasten angesprochen werden können. Dann folgen fünf bis sechs Lagen rötlicher mit langgestreckten, dichten Kernen, bei denen es sich um glatte Muskelzellen handelt.

Die stromalen Mäntel verstärken sich zusehends. Am 24. Tag bestehen sie aus acht bis neun Schichten. Davon werden die ein bis zwei Lagen der epithelwärts gelegenen Zellen von Fibrozyten gebildet. Am 38. Tag ist schließlich die maximale Dicke von ein bis zwei Lagen von Fibrozyten und 11 Lagen glatter Muskelzellen erreicht. Alle Zellen sind jetzt sehr eng gefügt. Oftmals lassen sich auch zwei Gänge in einem gemeinsamen Bindegewebsmantel finden.

Bis zum 7. Tag besitzen die sich rege teilenden Epithelzellen Kerne, die das Zytoplasma völlig ausfüllen. Sie sind rundlich bis oval und euchromatinreich. Sie besitzen immer einen Nukleolus. Das Zytoplasma zeigt sich in der H.E.-Färbung bis zum 5. Tag blaßrosa und granulär, wobei am 3. Tag in einigen Zellen perinukleär ein aufgehellter Hof ausgebildet ist. Die Basalmembran reagiert in der PAS-Reaktion erst ab dem 7. Tag deutlich positiv. Vorher färbt sie sich nur schwach an.

Die Zahl der Zellen mit perinukleärem Hof nimmt im weiteren zu. Ihr Zytoplasma erscheint bei der H.-E.-Färbung blaß basophil und feingranulär. Ab dem 7. Tag sinkt die Mitoserate im Epithel allmählich ab. Die jetzt einsetzende Lumenbildung geht oft parallel mit der Ausgestaltung des Epithels zu einer zweischichtig hochprismatischen Form. Dies hat zur Folge, daß die äußere Zellage zentralgelegene Kerne, die innere dagegen eher basale aufweist. Die Kerne der inneren Lage sind dabei rundlich bis oval.

Im weiteren zeigen die Epithelzellen eine, auf das Verhalten der Kerne bezogene Schwankung insofern, als diese, im Rahmen der ab etwa dem 12. Tag bestehenden Einschichtigkeit, zunächst basal zu liegen kommen. Dann aber, ab dem 19. Tag, finden sie sich wieder zentral. Die vorher schon im Abnehmen begriffen gewesene Mitoserate, erreicht mit dem 19. Tag ihr Minimum. Die Zellen sind jetzt hochprismatisch.

4.1.2. Elektronenmikroskopische Befunde

Feinstruktur des Epithels und Stromas am 2. Tag

Im Bereich der epithelialen Knospen lassen sich elektronenoptisch keine echten Lumina nachweisen. Vielmehr sind die Epithelzellen einer Knospe zentral durch stark interdigitierende Mikrovilli miteinander verzahnt. Eine Polarisierung der Epithelzellen ist erst ansatzweise zu erkennen. Weiterhin sind benachbarte Zellen, direkt anschließend an die interdigitierenden Mikrovilli durch gut ausgebildete, im weiteren immer nachweisbare "junctional complexes" (Tight junction, Zonula adhaerens, Desmosom) miteinander verbunden. Nach lateral hin weichen die sich anschließenden Plasmalemmstrecken benachbarter Zellen oft auseinander. In die dadurch entstehenden Spalträume ragen fingerförmige, unterschiedlich lange, miteinander nicht in Verbindung stehende Vorsprünge (Abb. 25). Basal ist das Plasmalemm häufig stark eingefaltet.

Das noch gering entwickelte raue endoplasmatische Retikulum zeigt sich in Form kurzer zytoplasmatischer Stränge. Viele freie Ribosomen, meist als Polyribosomen, finden sich im gesamten Zytoplasma. Auch der Golgiapparat, der nur wenige kleine Membranstapel umfaßt, ist nur gering ausgebildet. Überhaupt zeigen sich noch keine Anzeichen von Sekretion: Vereinzelt lassen sich, direkt ans apikale Plasmalemm angrenzend, kleine Vesikel erkennen. Zahlreiche Mitochondrien vom Crista-Typ liegen verteilt im Zytoplasma.- Die euchromatinreichen Kerne sind leicht oval, wobei ihr Karyolemm leicht eingebuchtet ist. Der deutlich sichtbare Nukleolus liegt meist randständig.

Basal lagern sich die Epithelzellen einer gut sichtbaren Basalmembran auf (s. a. Abb 25). Dieser Membran schließt sich auf stromaler Seite eine unterschiedlich breite Zone locker angeordneter Kollagenfasern an, die von den unter der Basalmembran gelegenen, noch relativ undifferenzierten Mesenchymzellen gebildet werden. Diese Zellen besitzen ein gut entwickeltes rauhes endoplasmatisches Retikulum, dessen Schläuche stellen-

weise dilatiert sind. Zahlreiche Polyribosomen finden sich im Zellraum. Ihre Kerne sind euchromatinreich und enthalten einen bis mehrere Nukleoli.

In keiner der stromalen Zellen lassen sich zu diesem Zeitpunkt Myofilamente oder pinozytotische Bläschen der Plasmamembran nachweisen. Eine Differenzierung der Mesenchymzellen in Richtung glatter Muskelzellen hat bislang noch nicht stattgefunden. Es treten jedoch stellenweise Ketten von Mesenchymzellen auf, die über nexusartige Verbindungen miteinander in Kontakt stehen. Möglicherweise handelt es sich hierbei um Vorläufer glatter Muskelzellen.

Im übrigen sind alle stromalen Zellen durch relativ breite Zwischenräume, in welchen verhältnismäßig viele Kollagenfasern erkennbar sind, voneinander getrennt.

Epithel und Stroma um den Sekretionsbeginn (10., 12. und 14. Tag)

Am 10. Tag fallen die zahlreichen Mitosen im Epithel der Alveolen auf. Immer noch trennen, jetzt aber etwas enger gewordene, auffällige Interzellularspalten die Epithelzellen an ihren lateralen Seiten voneinander. Mikrovilliartige, zelluläre Ausläufer ragen fingerförmig in die Spalträume.

In den Epithelzellen hat sich das rauhe endoplasmatische Retikulum mit jetzt längeren Schläuchen deutlich weiter entwickelt. Die Zahl der freien Ribosomen ist aber immer noch hoch. Der Golgiapparat hat an Größe gewonnen und umfaßt mehrere Stapel abgeflachter, membranöser Säckchen.

Unter der Basalmembran des Epithels liegen zahlreiche Kollagenfasern. Fibroblasten schließen sich peripherwärts an. Darauf folgen mehrere Lagen von Zellen, die schon viele Charakteristika glatter Muskelzellen aufweisen. Diese Zellen stehen untereinander über nexusartige Verbindungen in Kontakt und weisen zahlreiche Pinozytosebläschen an der Zell-

membran auf. Weiterhin besitzen sie ein gut entwickeltes rauhes endoplasmatisches Retikulum, welches die langgestreckten, euchromatinreichen Kerne umgibt. Viele Polyribosomen sind erkennbar. Parallel angeordnete Bündel von Myofilamenten sind im Zytoplasma sichtbar. Auch im Stroma finden sich zu diesem Zeitpunkt noch häufig Mitosen.

Die Zellen des Stromas werden durch weite interstitielle Räume, die ungeformte Interzellularsubstanz (amorphes, körniges Material) und eingelagerte Kollagenfasern enthalten, voneinander getrennt.

Am 12. Tag (Abb. 26) ragen in die kleinen zentralen Lumina die spärlich entwickelten Mikrovilli der apikalen Zelloberfläche der Epithelzellen. Intraluminal findet sich in geringer Menge amorphes Sekret.

Im Zytoplasma der Epithelzellen zeigen sich stellenweise gut entwickelte Golgikomplexe aus übereinander gelagerten Zisternen. Im apikalen Zytoplasma liegen einige Vakuolen sowie Mitochondrien.

Im Stroma hat sich der Kollagengehalt weiter erhöht. Die Differenzierung der glatten Muskelzellen ist gleichfalls fortgeschritten: Die Zahl der Myofilamente und der plasmalemalen Pinozytosebläschen (Abb. 27) hat zugenommen.

Die Kapillaren schieben sich allmählich auf die Basalmembran des Drüsenepithels zu: Sie sind jedoch noch durch mehrere stromale Zellagen vom Epithel getrennt.

Auch am 14. Tag ist die apikale Zelldifferenzierung gering entwickelt: Einige kurze Mikrovilli ragen ins Lumen. Neben der apikalen Verbindung der Epithelzellen untereinander durch "junctional complexes", treten die seitlichen Zellmembranen durch interdigitierende Vorsprünge verstärkt in Kontakt. In Bereichen, in denen die Zellmembranen weiter auseinanderweichen, bilden diese mikrovilliartige Fortsätze aus.

Das rauhe endoplasmatische Retikulum und der Golgiapparat haben sich im Vergleich zum 12. Tag etwas weiter entwickelt. Noch immer ist aber die Zahl freier Ribosomen hoch. Doch treten nun apikal sekretorische Vesikel

auf. Sie enthalten ein exzentrisch gelegenes dichtes Granulum, das von einem hellen Hof umgeben wird. Diese Vesikel werden durch einen ekkrinen Sekretionsmechanismus in das Lumen abgegeben. Perinukleär findet sich im Zytoplasma eine größere Zahl von Mitochondrien vom Crista-Typ. Weiterhin lassen sich im Zytoplasma gelegentlich Rudimente von Zilien nachweisen.

Neben den sekretorischen Hauptzellen läßt sich ein zweiter Zelltyp aus kleinen, querovalen Zellen erkennen. Sie erreichen das Lumen der Drüsenalveolen nicht und sitzen der Basalmembran mit ihrer etwas breiteren Basis auf. Es handelt sich hierbei vermutlich um Basalzellen.

Im übrigen kommt es im Drüsenepithel immer noch zu Mitosen.

Die Alveolen werden von Fibroblasten und dann, weiter außen, von glatten Muskelzellen umgeben. Die Fibroblasten zeigen ein gut entwickeltes rauhes endoplasmatisches Retikulum und längsovale, euchromatinreiche Kerne. Die glatten Muskelzellen erscheinen voll ausdifferenziert.

Neben ekkriner auch apokrine Sekretion (19. Tag)

Mit dem 19. Tag sind die Lumina der Alveolen deutlich größer geworden. Neben dem in früheren Stadien nachweisbaren, ekkrin entstandenen amorphen Sekret, finden sich jetzt intraluminal bläschenartige Gebilde. Sie sind membranumschlossen und enthalten zahlreiche helle Vesikel. Es handelt sich hierbei um Sekretionsprodukte, die auf apokrinem Weg entstanden sind.

In den Epithelzellen sind die Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulums stellenweise sehr weit dilatiert. Weiterhin hat es insgesamt an Umfang gewonnen. Auch der Golgiapparat ist jetzt gut entwickelt. Immer noch zeigen sich apikal Vakuolen, doch enthalten sie keine verdichteten Granula.

Im Stroma zeigen sich nur wenige Veränderungen: Die Zellen sind etwas weiter auseinandergerückt, wobei die Grundsubstanz etwas mehr Kollagen

als in früheren Stadien enthält. Zahlreiche Kapillaren liegen jetzt in der unmittelbaren Nähe der Alveolen.

Ausbildung des adulten Zustandes (26. und 38. Tag)

Auch am 26. Tag sind die weiten Lumina der Alveolen mit amorphem Material gefüllt. Bläschenförmige Gebilde als Hinweis auf eine apokrine Sekretion fehlen. Das apikale Plasmalemm weist eine größere Zahl von Mikrovilli auf.

Das rauhe endoplasmatische Retikulum ist gut entwickelt, wobei seine ausgedehnten Zisternen schon eher parallel angeordnet sind. Die Zahl an freien Ribosomen hat abgenommen. Weiterhin treten apikal sekretorische Vakuolen auf, deren Inhalt manchmal zu einem Granulum verdichtet erscheint.

Im Stromabereich hat der Kollagengehalt stark zugenommen.

Am 38. Tag sind ebenfalls keine Anzeichen von apokriner Sekretion festzustellen. Auch an diesem Tag enthalten die Lumina ein amorphes, feingranuläres Material.

Das rauhe endoplasmatische Retikulum der Epithelzellen bildet jetzt ein System parallel angeordneter Zisternen. Der supranukleäre Golgiapparat ist sehr groß, wobei die Stapel peripher von einer größeren Zahl von Vakuolen umgeben sind. Ihr Inhalt zeigt die gleiche Elektronendichte wie die Golgizisternen. Auch lumennahe finden sich solche sekretorischen Vakuolen, wobei ihr Inhalt etwas dichter als der der vorgenannten Vakuolen erscheint. Apikal treten zahlreiche Vakuolen, die mit deutlich osmiophilem Inhalt ausgefüllt sind, auf. Dabei wölben sich diese Teile des Zytoplasmas oft leicht ins Lumen vor. Alle Anzeichen deuten somit auf einen ekkrinen Sekretionstyp.

Im Stroma sind die periglandulären Zellen nun eng gelagert. Lockerer angeordnet sind sie dagegen in den interalveolären Bereichen.

Direkt subepithelial liegen Kapillaren, die nur durch die Basalmembran und von schmalen Ausläufern der Fibroblasten vom Epithel getrennt sind.

4.2. Untersuchung der postnatalen Entwicklung der Koagulationsdrüse

4.2.1. Lichtmikroskopische Befunde

4.2.1.1. Drüsenkörper

1. bis 7. Tag: Aussprossung des Epithels

Ausgehend vom Epithel der Tunica mucosa der Urethra, kommt es zur Aussprossung von epithelialen Strängen in Richtung auf ein lateral der späteren Samenblasendrüse gelegenes, verdichtetes Bindegewebsgebiet. Dieses ist gut kapillarisiert. Vereinzelt liegen dort, durch breite Bindegewebszonen voneinander getrennte, nahezu kreisrunde epitheliale Knospen (Abb. 12). Sie stellen Anschnitte der ab dem 2. Tag soliden epithelialen Stränge dar. Diese Stränge zeichnen den Verlauf künftiger Gänge und Tubuli vor. Ab dem 2. Tag sind hierbei Abschnitte des Ausführungsgangsystems aufgrund ihrer ausgeprägteren fibromuskulären Wand, von den künftigen tubuloalveolären Bereichen abgrenzbar.

Die Zellen der epithelialen Sprosse und Knospen sind vom 1. bis 7. Tag durch deutliche Interzellularspalten getrennt. Die Epithelzellen sind unregelmäßig geformt und von ihren Kernen fast gänzlich ausgefüllt. Dabei zeigt der freibleibende, schmale, zytoplasmatische Saum bei der H.-E.-Färbung eine mäßige Eosinophilie in der leicht basophile, grieselig-schollige Gebilden liegen. Die Kerne selbst zeigen ebenfalls unregelmäßige, manchmal rundliche bis ovale Form. Sie liegen zentral und besitzen bis zum 4. Tag eher nur einen Nukleolus. Danach steigt die Zahl der Kernkörperchen auf durchschnittlich ein bis zwei an. In der H.E.-Färbung erscheinen die Kerne mäßig basophil mit zart fädigem Chromatin. Mitosen kommen in den Epithelsprossen häufig vor (14 Mitosen/ 10 Gesichtsfelder zwischen 1. und 7. Tag).

Noch wenig differenzierte Bindegewebszellen umgeben die epithelialen Anteile. Eine, ab dem 5. Tag immer PAS-positive Basalmembran trennt das Epithel vom Stroma ab. Ebenfalls ab dem 5. Tag lagern sich die dem Epithel nächstgelegenen Zellen des Stromas diesem besonders eng an. Dadurch entsteht ein, aus sechs bis acht Lagen bestehender, kompakter, stromaler, zirkulär angeordneter Mantel. Hierbei zeigen die Zellen in der Masson-Goldner-Färbung rötlich-graue Farbe. Sie besitzen nur kurze, zytoplasmatische Ausläufer und unregelmäßig geformte, große, blasse Kerne mit jeweils einem Nukleolus.

Die Blutversorgung erfolgt über ein vorwiegend kapilläres Gefäßsystem. Die innersten periepithelialen Lagen sind hierbei scheinbar noch gefäßfrei. Größere Gefäße befinden sich nahe der Oberfläche der Drüse.

10. bis 15. Tag: Kanalisierung und Ausbildung der zellulären Polarität

Zahlreiche solide epitheliale Stränge durchziehen das Stroma. Ab dem 10. Tag setzt dabei in den weiter zentral gelegenen Partien der Drüse die Lumenbildung ein, die während der nächsten Tage von dort aus nach peripher hin fortschreitet.

Proximal, in den soeben kanalisierten Bereichen, ist das Epithel anfangs (10. Tag) scheinbar zweischichtig. Ab dem 13. Tag ist es eindeutig einschichtig. Distal dagegen zeigen sich zunächst weiterhin scheinbar zweischichtige Strecken. Mit der Lumenbildung geht schon am 7. Tag eine basale Verlagerung der Kerne einher. Gleichzeitig werden die Epithelzellen dabei zusehends hochprismatisch. Ihre Kerne erreichen dann nur mehr die Hälfte, in weiter entwickelten Zellen auch nur ein Drittel der Zellhöhe. Sie zeigen anfangs noch rundliche, später zunehmend längsovale Form. Dabei liegt die Mitoserate bis zum 12. Tag (18 Mitosen/ 10 Gesichtsfelder) noch sehr hoch. Am 13. Tag nimmt sie geringfügig (16 Mitosen/ 10 Gesichtsfelder) ab. Die Zahl der Zellteilungen bleibt bis zum 17. Tag etwa gleich.

Das Zytoplasma der Epithelzellen ist nach wie vor mäßig eosinophil, wobei die o.g. basophilen Gebilde noch etwas dichter gelagert erscheinen. Zudem zeigt sich ein bei der PAS-Reaktion sich (ab dem 14. Tag) immer deutlicher darstellender, apikaler rosa Saum. Im Semidünnschnitt sind ab dem 11. Tag apikal in geringer Zahl kleine Vesikeln erkennbar. Parallel dazu tritt an diesem Tag supranukleär eine rundliche, unregelmäßig begrenzte Zone auf, die sich schwächer anfärbt. Am 15. Tag ist diese aufgehellte Zone eindeutig erkennbar (Abb. 13). Schon mit 13 Tagen treten intraluminal, in der PAS-Reaktion rötlich erscheinende, fädige, teilweise netzartige Gebilde auf. Weiterhin zeigen sich mit 15 Tagen bei Semidünnschnitten in geringer Zahl hellblaue, kreisrunde, unterschiedlich große Gebilde im Lumen der Tubuli.

Im Stroma wird die periepitheliale Schichtung zusehends deutlicher. Am 10. Tag sind die Knospen von etwa zehn konzentrisch angeordneten, Zelllagen umgeben. Ihre Zellen erscheinen abgeflacht. Mitosen sind noch immer zahlreich, nehmen aber mit dem 13. Tag etwas ab. Mit der Masson-Goldner-Färbung lassen sich jetzt die Zelltypen unterscheiden: Die innerste Lage wird von Fibroblasten gebildet, deren Zytoplasma sich grün anfärbt. Ihr schließen sich nach außen hin drei weitere, lockerer gefügte Lagen von Fibroblasten an. Diese werden ihrerseits umgeben von etwa drei bis sechs Lagen, sich rötlich anfärbender Zellen, die wahrscheinlich präsumptive glatte Muskelzellen sind. Den Abschluß dieses Komplexes bilden ein bis zwei Lagen weiterer Fibroblasten. Sie schaffen den Übergang zum übrigen, lockeren interalveolären Bindegewebe. Dabei nimmt die Menge des letzteren mit fortschreitendem Alter relativ zum Epithel immer weiter ab, wodurch die epithelialen Knospen bzw. späteren Alveolen einander immer näher rücken.

Eine Kapillarisierung der innersten, periepithelialen Lagen wird erst ab dem 10. Tag deutlich. Ab diesem Zeitpunkt dringen einzelne Haargefäße bis in die subepitheliale Lage vor. Immer mehr subepitheliale Gefäße

sprossen ein (S.a. Abb. 13).

17. bis 24. Tag: Sekretion und weiteres Wachstum

Mit dem 17. Tag ist die Kanalisierung der Epithelsprosse bis in die Peripherie fortgeschritten. Außerdem zeigt das Epithel der Alveolen jetzt papilläre Vorwölbungen, eine Erscheinung, die sich bis zum 24. Tag deutlich verstärkt (Abb. 14).

Weiterhin sind jetzt die hochprismatischen, polar differenzierten Epithelzellen eindeutig sekretorisch aktiv. Es lassen sich nun, wenn auch nur in geringer Menge, in der H.-E.-Färbung rötliche, netzartige oder homogene Sekretmengen in den Lumina nachweisen. Dabei steigt die Menge bis zum 24. Tag kontinuierlich an. Auf Semidünnschnitten läßt sich hierbei der apokrine Sekretionstyp belegen: Intraluminal treten große, hellblaue, rundliche Gebilde, in Verbindung mit apikalen Abschnürungsvorgängen an den Epithelzellen, auf (Abb. 15).

Im Drüsenepithel finden bis zum 24. Tag zahlreiche Mitosen statt. Ab dem 26. Tag sinkt die Mitoserate deutlich (4 Mitosen/ 10 Gesichtsfelder). Supranukleär sind weiterhin aufgehellte Zonen in den Epithelzellen erkennbar, die dem Golgiapparat entsprechen dürften. Hinzu kommen aber ab dem 17. Tag in wenigen Zellen hellblaue, kleine, perinukleär gelegene, tropfige Gebilde. Ab dem 21. Tag kommt es zur Erhöhung der Zahl zytoplasmatischer Vesikel im basalen Zellbereich. Luminal zeigt die Epitheloberfläche ab dem 19. Tag einen unregelmäßigen Verlauf.

Im Stroma kommt es, im Vergleich zum vorigen Stadium, nur zu geringen Änderungen. Ab dem 17. Tag werden oft auch zwei Alveolen gleichzeitig von einem gemeinsamen Muskelmantel umschlossen. Diese Alveolen sind dann nur von zwei, in der Masson-Goldner-Färbung grünlich erscheinenden, Lagen von Fibroblasten voneinander getrennt. Aufgrund der Größenzunahme der Alveolen, wird der interalveoläre Abstand immer geringer. Die stromalen, periepithelialen Mäntel sind, mehr noch als in früheren

Stadien, sehr kompakt.

Weiterhin nimmt die Kapillarisation stetig zu. Größere Gefäße können in den zwischen den Alveolen entstandenen bindegewebigen Zwickeln angetroffen werden.

26. bis 38. Tag: Adulter Zustand

In diesem Altersabschnitt ist der funktionell adulte Zustand erreicht. Die Alveolen sind einander nun sehr nahe gerückt und werden nur durch dünne Bindegewebssepten voneinander getrennt. Sie werden weiterhin von hochprismatischem Epithel ausgekleidet. In den Lumina befinden sich, bis zum 38. Tag noch in ihrer Menge zunehmend, Sekretansammlungen (Abb. 16). Sie färben sich bei der H.-E.-Färbung eosinophil und sind bei der PAS-Reaktion intensiv positiv. Hinzu kommen ab dem 26. Tag blasse, intraluminale Zellen (S.a. Abb. 16). Weiterhin finden sich dort vereinzelt pyknotische Kerne.

Der konzentrisch geschichtete fibromuskuläre Wandanteil der Alveolen ist insofern modifiziert, als am 28. Tag die innerste, subepitheliale Stromalage scheinbar von glatten Muskelzellen gebildet wird. Weiter ist die Mitoserate stark abgesunken. Die Zahl der größeren Gefäße hat zugenommen. Diese finden sich jetzt außer in den interalveolären Zwickeln, auch in den schmalen interalveolären Septen.

Auch bei der Koagulationsdrüse läßt sich der Hergang der Entwicklung der Basalzellen zusammengefaßt darstellen: Sie lassen sich lichtmikroskopisch erstmals ab dem 7. Tag von den übrigen Epithelzellen unterscheiden. Es handelt sich um vereinzelt auftretende, auch hier nahezu dreieckige Zellen, mit zentralgelegenen Kern. Dieser enthält ein bis zwei, variabel gelegene Nukleoli und bis zum 19. Tag in größerer Menge kondensiertes Heterochromatin. Ab diesem Tag scheint der Gehalt an Heterochromatin geringfügig abzusinken. Der dünne, zytoplasmatische Saum ist bei der H.-E.-Färbung leicht eosinophil.

4.2.1.2. Ausführungsgangsystem

Der ab dem 2. Tag von tubulösen Strukturen des späteren Drüsenparenchyms unterscheidbare Gang, befindet sich in einer Reihe mit den halbkreisförmig lateral von künftiger Samenblasendrüse und Ductus deferens angeordneten Ausführungsgängen von lateraler und dorsaler Prostata. Hierbei nimmt er die am weitesten ventral gelegene Position ein. Er zeigt schon frühzeitig (ab dem 2. Tag) ein Lumen. Die Kanalisierung schreitet dabei von kaudal nach kranial, in Richtung Drüsenkörper, voran. Bis zum 11. Tag ist seine epitheliale Auskleidung ein- bis zweischichtig (Abb. 17), ab dem 12. Tag aber einschichtig. Die Epithelzellen sind kubisch und werden zum größten Teil von ihren Kernen ausgefüllt. In frühen Stadien liegen sie zentral. Mit fortschreitender Entwicklung werden sie basalwärts verlagert. Sie sind rund bis längsoval. Weiterhin enthalten sie nun geringe Mengen Heterochromatin. Bis zum 13. Tag besitzen sie nur einen Nukleolus, später dann ein bis zwei Nukleoli. Das Zytoplasma zeigt sich in der H.-E.-Färbung bis zum 10. Tag blaßbrötlich gefärbt. Apikal und juxtanukleär treten grieselig-schollige Strukturen auf. Ab dem 11. Tag verdichten sich diese geringfügig, wobei zusätzlich perinukleäre Höfe auftreten. Die Mitoserate ist bis zum 10. Tag sehr hoch, nimmt dann aber bis zum 17. Tag immer weiter ab. Sie erreicht jetzt ihr Minimum.

Erste Anzeichen einer sekretorischen Tätigkeit lassen sich ab dem 11. Tag nachweisen. Größere Sekretmengen zeigen sich aber erst am 17. Tag. Das Sekret färbt sich bei der H.-E.-Färbung mäßig bis intensiv eosinophil, in der PAS-Reaktion intensiv rot an. Ab dem 21. Tag finden sich außerdem im Lumen vereinzelt pyknotische Zellkerne.

Zwischen 1. und 5. Tag weist das, den epithelialen Anteil des Ganges unmittelbar umgebende Stroma, das später die Wand des Ausführungsganges bildet, folgende Schichtung auf: Dem Epithel direkt angelagert, findet sich eine Lage abgeflachter Fibroblasten. Ihr folgen nach außen

fünf bis acht Schichten noch wenig differenzierter Zellen, bei denen es sich um Fibroblasten bzw. Vorläufer glatter Muskelzellen handeln dürfte. Sie besitzen große, blaß angefärbte Kerne. Dann schließt sich lockeres Bindegewebe an.

Zwischen 7. und 14. Tag zeigt sich dann ein, in der Masson-Goldner-Färbung gut erkennbares, modifiziertes Bild: Aufgrund der charakteristischen Tinktion läßt sich subepithelial eine Lage von Fibroblasten erkennen. Ihr folgen etwa sechs Lagen blaß-rötlich gefärbter glatter Muskelzellen, und weiter außen dann ein bis zwei Lagen Fibroblasten. Das umgebende lockere Bindegewebe wird durch das Wachstum des Ganges und der anderen, umliegenden epithelialen Strukturen, relativ gesehen, vermindert.

Zwischen 19. und 38. Tag kommt es zusehends zu einer weitergehenden Abflachung und Verlängerung der glatten Muskelzellen, deren Zytoplasma jetzt eindeutig rot erscheint.

4.2.2. Elektronenmikroskopische Befunde

Feinstruktur des Epithels und Stromas vom 2. bis 7. Tag

Am 2. Tag finden sich im Stroma vereinzelte, im Querschnitt rundliche Epithelsprosse. Es lassen sich noch keine Anzeichen von einer Lumenbildung erkennen. Die niedrigen Epithelzellen stehen untereinander über zahlreiche desmosomale Verbindungen, welche entlang der lateralen Zellflächen auftreten, in Kontakt. Weite Interzellularspalten lassen jedoch die Plasmalemmata benachbarter Zellen stellenweise auseinanderrücken, wobei fingerförmige Zellausläufer in größerer Zahl in diese Spalträume ragen. Das basale Plasmalemm zeigt einen relativ geradlinigen Verlauf.

Kurze Stränge des rauen endoplasmatischen Retikulums liegen verteilt im Zytoplasma. Daneben finden sich viele freie Ribosomen, meist als Polyribosomen. Supranukleär tritt nur ein kleiner Golgiapparat auf. Mitochondrien vom Crista-Typ finden sich in größerer Zahl im Zytoplasma.

Sie unterscheiden sich schon am 2. Tag aufgrund ihrer Größe von den in den Epithelzellen der dorsalen Prostata vorhandenen: Sie sind wesentlich größer. Weiterhin treten sie, anders als in der dorsalen Prostata vorwiegend basal auf. Vereinzelte Lysosomen finden sich im gesamten Zellraum. Zentral im Zytoplasma der Epithelzellen liegt der euchromatinreiche, helle Kern mit deutlichem Nukleolus.

Schon am 2. Tag läßt sich, entgegen dem lichtmikroskopischen Befund eine deutlich ausgebildete Basalmembran erkennen.

Das Stroma um die Epithelzellen besteht aus einem lockeren Gefüge von teilweise noch wenig differenzierten Bindegewebszellen. Periepithelial lagern sich diese Zellen zu etwa drei Schichten enger aneinander, wobei sie untereinander über lange Ausläufer in Verbindung stehen. Die diese Schichten bildenden Zellen zeigen schon viele Charakteristika von Fibroblasten: Sie sind langgestreckt und besitzen ein gut entwickeltes rauhes endoplasmatisches Retikulum. Ihre Kerne sind euchromatinreich. Lysosomen finden sich verbreitet im Zytoplasma.

Den Fibroblasten schließen sich noch wenig differenzierte Zellen an. Sie besitzen einen großen, euchromatinreichen Kern, welcher den Zellraum nahezu vollständig ausfüllt. Auch diese Zellen stehen über lange Ausläufer untereinander in Verbindung. Insgesamt ist das Stroma nur wenig kapillarisiert.

Am 7. Tag zeigen sich lediglich auf der stromalen Seite Veränderungen: Vereinzelt treten in den Zellmembranen der präsumptiven glatten Muskelzellen, welche sich der periepithelialen Fibroblastenschicht anschließen, mikropinozytotische Bläschen auf. Mitosen sind im Stroma häufig. Weiterhin hat der Kollagengehalt im Stroma stark zugenommen. Darüber hinaus können jetzt Gefäße größeren Kalibers im Interstitium angetroffen werden. Die Kapillaren dringen allmählich in den periepithelialen Bereich vor.

Kanalisation und Ausbildung der Polarität der Epithelzellen (10. und 12. Tag)

Die Epithelsprosse sind am 10. Tag deutlich größer und zahlreicher geworden. Mitosen, jetzt auch im Zentrum dieser Knospen, sind häufig. Erstmals ist ein Lumen andeutungsweise erkennbar: Haftkomplexe verbinden die Epithelzellen im apikalen Bereich. Die lateral verlaufenden Interzellularspalten sind wesentlich enger geworden.

In den Epithelzellen hat die Zahl der Zisternen des rauen endoplasmatischen Retikulums zugenommen. Doch lassen sich immer noch viele freie Ribosomen, oft in Form von Polyribosomen, erkennen. Der Golgiapparat ist wesentlich größer geworden: Supranukleär finden sich zahlreiche Golgikomplexe mit großen Zisternen, von denen sich Vakuolen abspalten. Weiter haben sich die Mitochondrien deutlich vergrößert. Lysosomen treten in geringer Zahl auf.

Mit der Ausdehnung des Golgiapparates geht eine allmähliche Verlagerung der Kerne nach basal einher. Sie sind jetzt längsoval, euchromatinreich und besitzen einen deutlich sichtbaren Nukleolus.

Erstmals können am 10. Tag vereinzelt Basalzellen erkannt werden. Es handelt sich um niedrige, im Querschnitt nahezu dreieckige Zellen, die der Basalmembran breitflächig aufliegen. Mit dieser sind sie über vereinzelte Hemidesmosomen verbunden.

Im Stroma hat der Kollagengehalt vor allem unter der Basalmembran zugenommen. Insgesamt sind die periepithelialen Stromazellen wesentlich dichter gelagert als in früheren Stadien. Dabei sind sie nun auch extrem langgestreckt und abgeflacht. Mitosen sind häufig zu sehen. Die glatten Muskelzellen, welche sich der Fibroblastenschicht anschließen, sind jetzt nahezu ausdifferenziert: Sie enthalten zahlreiche Bündel von Myofilamenten. Weiterhin sind nun Kapillaren weit in die periepitheliale Zone vorgedrungen und werden nur noch von einer Zellschicht vom Epithel getrennt.

Mit dem 12. Tag zeigt sich ein schmales Lumen. Die lateralen Interzellularspalten sind nun sehr eng.

Innerhalb der Epithelzellen hat sich der Golgiapparat weiter ausgedehnt. Dabei hat die Zahl der Vesikel um die Golgikomplexe erheblich zugenommen.

Der stromale Bereich ist jetzt völlig differenziert. Um die glatten Muskelzellen verlaufen nun gut sichtbare Basalmembranen. Dabei hat auch der Gehalt an Kollagen im Interzellularraum zugenommen. Weiterhin ist die Zahl der subepithelialen Kapillaren weiter gestiegen.

Sekretion (17. Tag)

Das Lumen hat sich am 17. Tag stark erweitert und wird von amorphem Sekret ausgefüllt. Daneben lassen sich aber bläschenartige, membranbegrenzte Gebilde mit granulärem Inhalt finden.

In den Zellen des jetzt einschichtigen Epithels hat sich das rauhe endoplasmatische Retikulum stark weiterentwickelt: Seine Zisternen sind stellenweise deutlich dilatiert und mit mäßig elektronendichtem Inhalt gefüllt. Auch der Golgiapparat zeigt nun weite Zisternen, wobei die Zahl der golgiassoziierten Vesikel weiter zugenommen hat. Vereinzelt treten Lipidtropfen im Zytoplasma auf.

Die Kernmembranen der basal gelegenen Kerne sind oft leicht eingefaltet. Der Gehalt der Kerne an Heterochromatin ist vermehrt.

Im Stroma ist es zu keinen wesentlichen Veränderungen gekommen.

Adulter Zustand (26. und 28. Tag)

Das Lumen der Drüsenalveolen ist am 26. Tag von einem amorphen Material ausgefüllt. Vereinzelt sind dabei am apikalen Plasmalemm verschiedener Epithelzellen Abschnürungsvorgänge erkennbar. Doch echte "Blebs" als Zeichen einer apokrinen Sekretion können im Schnittbild nicht entdeckt werden. Benachbarte Zellen sind unter Ausbildung intensiver

Verzahnungen eng miteinander verbunden. Stellenweise ist der Interzellularraum allerdings in umschriebenen Bereichen etwas aufgeweitet. Fingerförmige Mikrovilli ragen in diese Hohlräume. Basal zeigt das Plasmalemm starke Einfaltungen, welche von der Basalmembran begleitet werden.

Die Zisternen des rauen endoplasmatischen Retikulums der Drüsenepithelzellen haben sich supranukleär, besonders aber basal, stark dilatiert und enthalten amorphes Material geringer Elektronendichte. Der Golgiapparat ist gut entwickelt, wobei zahlreiche golgiassoziierte Vesikel auftreten. Einige Lysosomen liegen verteilt im Grundplasma.

Die basal gelegenen, rundlichen bis längsovalen Kerne sind euchromatinreich, doch zeigen sich, verglichen mit den früheren Stadien verstärkt subkaryolematische Anhäufungen von Heterochromatin. In der Kernmatrix ist jeweils ein deutlicher Nukleolus erkennbar.

Im eng angelagerten periepithelialen Stromabereich zeigen sich weiterhin keine Veränderungen.

Mit dem 28. Tag hat sich die verbliebene innerste periepitheliale Fibroblastenlage so stark abgeflacht, daß die sich anschließenden, ein bis zwei Lagen glatter Muskelzellen dem Epithel oftmals sehr nahe kommen (Abb. 28). Doch ist auch im adulten Zustand die typische periepitheliale Stromaschichtung vorhanden.

4.3. Untersuchung der postnatalen Entwicklung der Samenblasendrüse

4.3.1. Lichtmikroskopische Befunde

4.3.1.1. Drüsenkörper

1. bis 10. Tag: Anlage des Bauplanes

Von kaudal her, dorsal des Ductus deferens gelegen, zieht ein solider epithelialer Sproß in das dorsal des Collum vesicae urinariae gelegene, verdichtete Bindegewebe. Er wird dabei streckenweise von den Anlagen der Koagulationsdrüse, der lateralen und der dorsalen Prostata, halbkreis-

förmig lateral und dorsolateral eingefasst. Bei leicht gewundenem Verlauf entläßt er vereinzelt kurze Seitensprosse. Die Epithelzellen sind kubisch. Ihr Zytoplasma färbt sich bei der H.-E.-Färbung schwach eosinophil an. Ihre Kerne füllen die Zellen fast aus. Die Form der Zellkerne ist variabel. Sie sind rundlich, oval oder auch langgestreckt und weisen in der Regel nur einen geringen Gehalt an Heterochromatin auf. Dieses liegt unmittelbar der Kernmembran an. Die Zellteilungsrate ist, speziell in den Seitenästen, hoch (ca. 20 Mitosen/ 10 Gesichtsfelder). Insgesamt ist der Zellverband des Epithels locker gefügt: Die Einzelzellen werden voneinander durch relativ weite, in Semidünnschnitten sichtbare, Interzellularspalten getrennt. Innerhalb dieses Spaltensystems sind netzartige Strukturen erkennbar.

Eine PAS-positive Basalmembran trennt das Epithel vom umgebenden Bindegewebe ab. Dessen Zellen lehnen sich in ihrer räumlichen Ausrichtung an die Verlaufsrichtung des Sprosses und seiner Äste an. Sie sind dabei abgeflacht, und lagern sich nur locker an. Die übrigen, weiter entfernt vom Epithel gelegenen Zellen sind polymorph. Sie haben zahlreiche schmale Ausläufer und bilden so ein lockeres Zellnetz. Die Mitoserate in diesem schon stark kapillarisierten Bindegewebsbereich liegt hoch.

Am 2. Tag liegen zahlreiche, übereinanderliegende Anschnitte des Hauptsprosses vor (Abb. 18). Dies deutet auf seinen spiraligen Verlauf hin. Dabei ist er bis weit in die Peripherie schon kanalisiert. Er enthält jetzt geringste Mengen eines eosinophilen, schwach PAS-positiven, fädigen Materials. Die Wand des Haupttubulus ist unregelmäßig geformt. Sie wird von einem einschichtigen, hochprismatischen Epithel ausgekleidet. Die Zellkerne rücken jetzt zusehends basal. Im Bereich geradliniger Wandabschnitte erreichen sie die Hälfte der Zellhöhe. Ihre dort rundliche Form ist im Bereich der häufig anzutreffenden Einsenkungen oval und sie nehmen drei Viertel der Zellhöhe ein. Am 3. Tag ist das Interzellularspaltensystem nicht mehr erkennbar.

Dem Haupttubulus gliedern sich ab dem 3. Tag große alveoläre Gebilde eng an. Diese öffnen sich im weiteren zu größeren Taschen in der Wand des Haupttubulus. Sie verleihen ihm jetzt ein unruhigeres Aussehen. Durch diesen unruhigen Verlauf scheinen manche Abschnitte ein geschichtetes Epithel aufzuweisen: Neben Strecken, auf denen nur eine Kernreihe vorhanden ist, treten solche auf, wo sich eine zweite, oft aus querovalen Kernen bestehende Reihe unterlagert. Entsprechend unterschiedlich sind Kernlage und -morphologie zu beurteilen: In den flachen Epithelabschnitten erreichen die Kerne die Hälfte der Zellhöhe. Ihre Form ist dort oval. Dagegen erreichen sie in den scheinbar geschichteten Abschnitten nur ein Viertel bis ein Drittel der Zellhöhe, bei langgestreckt ovaler Form. Die Kerne finden sich dabei in unterschiedlicher Höhe im Epithel. Die meisten Kerne besitzen zwei Nukleoli. Zudem fallen im Semidünnschnitt ab dem 3. Tag zwei besondere, intraepitheliale Zellformen auf: Erstens handelt es sich um vereinzelt auftretende, runde, vom Zytoplasma her fast weiße Zellen, mit rundem Kern und einem Nukleolus. Zweitens kommen kelchförmige, helle Zellen vor, die das Epithel in seiner ganzen Breite durchziehen.

Das subepitheliale Stroma weist schon am 2. Tag eine Schichtung auf, die am 3. Tag noch deutlicher erkennbar wird: Am 2. Tag lagern sich bis zu zehn Schichten von, nahezu parallel zur Achse der Sprosse ausgerichteten, locker gefügten, noch wenig differenzierten Bindegewebszellen an. Ihre zwei innersten Zellagen erscheinen in der Alcianblaufärbung schwach blau. Am 3. Tag zeigen sich die, dem Epithel unmittelbar angelagerten, etwa vier Schichten schon langgestreckt und abgeflacht, während die übrigen weiter peripher befindlichen Lagen immer noch polymorph sind. Umschlossen wird dieser Komplex schon am 2. Tag von noch relativ locker gefügten Bindegewebszellen. Sie sind zirkulär geschichtet, wobei in der Masson-Goldner-Färbung eine Zuordnung zum Zelltyp noch nicht möglich ist. Der eher rötliche Ton spricht aber für noch unreife, glatte

Muskelzellen. Diesem Mantel lagert sich von außen eine feine, grünliche, kapillarreiche Schicht auf.

Ab dem 4. bis 5. Tag hat sich das Lumen des Haupttubulus zu einer Zisterne ausgeweitet. Tiefe, seitliche Taschen geben ihr ein zerklüftetes Aussehen. Geringste Mengen fädiger Gebilde, die jetzt auch in der Alcianblaufärbung blaßblau erscheinen, liegen darin verteilt. Das mitosenreiche Epithel stimmt im Aussehen weitgehend mit dem zuletzt beschriebenen überein. Bei der Samenblasendrüse lassen sich unregelmäßig geformte Zellen im Epithel in größerer Zahl erkennen. Sie liegen in von benachbarten Epithelzellen gebildeten Höfen. Sie besitzen ein basophiles Zytoplasma und einen heterochromatinreichen Kern. Im Zytoplasma der übrigen Epithelzellen finden sich schon ab dem 2. Tag, bis zum 10. Tag hin, regellos verteilte, feine Vesikeln. Diese zeigen sich dabei am 10. Tag nur noch in den Zellen der jüngeren Sprosse. Immer mehr anfangs solide Epithelsprosse werden aus dem Bereich der Zisterne und ihren Seitentaschen ins umliegende Bindegewebe entlassen. Dieser Prozess setzt schon zwischen 4. und 5. Tag verstärkt ein, wird aber ab dem 7. Tag noch offenkundiger. Der für die Samenblasendrüse typische, baumartige Bauplan kristallisiert sich heraus, und ist v.a. in älteren Stadien (12. bis 13. Tag) gut erkennbar (Abb. 19).

Das Epithel ist in seiner Morphologie dem der früheren Stadien vergleichbar. Lediglich eine stärkere Anfärbbarkeit der Kerne, bedingt durch die Zunahme an Heterochromatin, ist nun auffällig. In den Semidünnschnitten lassen sich weiterhin schlanke, nahezu stiftartige, dicht anfärbbare Zellen nachweisen. Der Kern dieser Zellen ist schmal und farbdicht. Das Epithel ist nun im Bereich der Zisterne und ihrer Taschen in weiten Strecken zweireihig. Neben hochprismatischen Zellen kommen in größerer Zahl Zellen vor, die der Basalmembran aufliegen, deren Lumen aber offensichtlich nicht erreichen. Sie besitzen einen zentralen, das Zytoplasma fast ausfüllenden, heterochromatinreichen Kern. Er ist quer-

oval bis rundlich und zeigt ein bis zwei Nukleoli. Noch offensichtlicher tritt dieser basale Zelltyp am 10. Tag in Erscheinung (Abb. 20).

Ebenfalls mit dem 10. Tag wird der noch immer in starkem Wachstum begriffene, bindegewebige Anteil der Drüse in seiner Struktur dem des adulten Zustandes vergleichbar: In engem Kontakt zur Epithelschicht steht die Lamina propria. Sie besteht aus einer nur zwei Zellagen umfassenden, eng gefügten Schicht. Ihre Zellen besitzen ein in der Masson-Goldner-Färbung grünlich erscheinendes Zytoplasma und längsovale Zellkerne. Daran anschließend folgen zwei weitere Lagen ähnlicher Zellen, deren Kerne etwas voluminöser erscheinen. Schließlich folgt eine aus polymorphen Zellen bestehende unterschiedlich dicke Schicht. Die Lamina propria bildet dabei auch den bindegewebigen Grundstock für die inzwischen entstandenen, zahlreichen Falten der Hauptkammer und ihrer Taschen. Insgesamt erscheint sie in der Alcianblaufärbung schwach blau. Ihr lagern sich von außen her etwa acht zirkuläre Lagen von relativ kurzen unreifen glatten Muskelzellen an. Dieses stromale Gefüge umschließt den gesamten Drüsenbaum. Dabei werden in den äußeren Bereichen, auf Höhe der abgezweigten Tubuli, die Muskelschichten mehrerer benachbarter Tubuli von nur wenig, lockerem Bindegewebe getrennt.

Das gesamte Stroma ist stark kapillarisiert. Die Blutzufuhr erfolgt dabei von größeren, außerhalb der Muskelwand gelegenen Gefäßen aus. Die feinsten Kapillaren der Propria dringen, bis auf zwei Lagen, an das Epithel vor.

11. bis 15. Tag: Wachstum und zelluläre Reifung

Zwischen 11. und 15. Tag sind die Änderungen in der Drüse nur noch sehr gering: Die Zisterne des noch immer leicht gewundenen Haupttubulus weitet sich zusehends. Immer mehr Falten und Vorsprünge ragen in ihr Inneres. Zusätzliche Aussprossungen von epithelialen Strängen streben im distalen Teil der Drüse ins umliegende Gewebe (S.a. Abb. 19). Die schon

früher entstandenen erfahren schon zu Beginn dieser Periode (11. Tag) eine Kanalisierung, während die an der Spitze der Drüse entstehenden erst mit 15 Tagen Lumina aufweisen.

Die hochprismatischen Epithelzellen zeigen zusehends ein feingranuläres Aussehen bei leicht eosinophilem Grundton. Die Zellkerne liegen basal und erreichen die Hälfte bis drei Viertel der Zellhöhe. Mit dem 11. Tag hat die Mitoserate ihr Maximum (26 Mitosen/ 10 Gesichtsfelder). Weiterhin zeigen sich jetzt bei Semidünnschnitten, dicht unter dem apikalen Plasmalemm der Epithelzellen, feine Vesikeln. Andeutungsweise treten in einigen Zellen auch supranukleär aufgehellte Zonen auf. Mit dem 15. Tag ist ein gradueller Anstieg der Sekretmenge in Semidünnschnitten nachweisbar. Dabei ist dieses Sekret ab dem 13. Tag in der Alcianblaufärbung nahezu farblos.

Das bindegewebige System ist in seiner Form konstant. Lediglich die vier innersten Schichten der Propria zeigen ab dem 11. Tag, neben der Anfärbbarkeit mit Alcianblau, auch eine schwache PAS-Reaktion. Die Tinktion mit Alcianblau fehlt ab dem 15. Tag.

17. bis 38. Tag: Sekretion und zelluläre Reife

In diesem Zeitraum finden einige weitere strukturelle und funktionelle Veränderungen statt. Bei noch immer gewundenem Verlauf der Zisterne, zeigen sich ab dem 17. Tag an den Endpunkten der ausgesproßten, jetzt teilweise mit schlitzförmigen Lumina versehenen Tubuli Umfangserweiterungen durch Anhäufung von Zellen. Dabei handelt es sich um Vorläuferstrukturen der ab dem 21. Tag in der Peripherie verstärkt auftretenden Alveolen. Weiterhin sind ab dem 24. Tag auch die letzten Seitenäste kanalisiert. Die Zisterne weitete sich am 28. Tag noch stärker aus (Abb. 21). War dies bis zum 17. Tag vor allem auf das rege Wachstum zurückzuführen, so wird dies ab dem 24. Tag offensichtlich mehr mechanisch durch Sekretansammlung bewirkt. Ab dem 24. Tag sinkt

weiterhin die Mitoserate stark ab (6 Mitosen / 10 Gesichtsfelder).

Am 17. Tag zeichnet sich das Epithel dadurch aus, daß die vormalig als eigene Kernreihe sich zeigenden, basalen Zellen zunehmend integriert auftreten. D.h., daß sie nun im Semidünnschnitt stellenweise als dreieckige Zellen, zwischen Basalmembran und den Basen benachbarter, sekretorischer Zellen, eingezwängt erscheinen. Sie sind von ihren dichten Kernen, die einen Nukleolus enthalten, fast ausgefüllt. Die Epithelhöhe sinkt durch diese Integration etwas, wobei sie in den Taschen und Ästen immer noch die, der in der Zisterne gelegenen Abschnitte, übersteigt. Erstmals treten im Epithel auch große, rundliche Zellen mit optisch leerem Zytoplasma und einem dichten, runden, zentral gelegenen Kern auf. Im Lumen findet sich jetzt auch eine größere Menge homogenes bis fädiges, intensiv eosinophiles, jetzt aber PAS-negatives, Sekret.

Bei grundsätzlich gleichem Aufbau wie in früheren Stadien wird im stromalen Mantel eine zunehmende Verschmälerung der zur Propria gehörenden, aus polymorphen Zellen bestehenden, Schicht bemerkbar. Zudem hat die Muskelwand in zentralen Lagen, mit jetzt etwa 15 Zellagen, erheblich an Dicke gewonnen. Ihre glatten Muskelzellen erscheinen jetzt weitgehend ausdifferenziert. Zwischen den Muskelzellen finden sich einzelne Fibroblasten. Die Mitoserate, welche zu früheren Zeitpunkten vor allem im Muskelmantel sehr hoch war, sinkt nun schlagartig ab. Durch die Ausmodellierung von Parenchym und Stroma kommt es nun an der Organoberfläche zu einer deutlichen Reliefbildung.

Korreliert mit der weiteren Zunahme der Sekretmenge finden sich ab dem 19. Tag im Zytoplasma der sekretorischen Zellen, vor allem subluminal liegend, feine Granula. Zusätzlich treten im Bereich der aufgehellten, supranukleären Zone, die dem Golgi-Feld gleichzusetzen sein dürfte, Granula mit Hof auf. Immer noch ist das Aussehen der hochprismatischen Zellen dabei unverändert. Jetzt aber nimmt das Heterochromatin in den Zellkernen zu. Zudem bildet sich perinukleär ein Hof. Die früher nachge-

wiesenen hellen Zelltypen fehlen nun. Auch die stiftartigen Zellen werden immer seltener. Die Basalzellen sind voll im Epithel integriert.

Weiter treten nun, ab dem 24. Tag im Lumen der Zisterne vereinzelt große, ovale, mäßig eosinophile Zellen mit violetten, runden Kernen auf. Sie sind bis zum 28. Tag zu beobachten. In späteren Stadien fehlen sie. Am 28. Tag sind in den hochprismatischen Epithelzellen die supranukleären, aufgehellten Zonen jetzt deutlich als unregelmäßig begrenzte, scharf abgesetzte Areale zu erkennen (Abb. 22). Stiftartige Zellen fehlen jetzt.

Mit 38 Tagen erstreckt sich die weite Zisterne bis in die Spitze der Samenblasendrüsen hinein und ist proximal von Sekret ausgefüllt. Weiter distal aber liegen nur geringere Sekretmengen vor. In Semidünnschnitten sind jetzt feine luminale Oberflächendifferenzierungen der apikalen Plasmalemmata der Epithelzellen erkennbar. Subluminal liegen im Zytoplasma zahlreiche, von hellen, schmalen Höfen umgebene, kleine Granula. Zudem zeigen sich im Bereich der aufgehellten supranukleären Zone größere, welche in Vakuolen eingelagert sind. Optisch leere Zellen finden sich jetzt auch lumennahe im Epithel.

4.3.1.2. Ausführungsgangsystem

Mehrere getrennt voneinander zu beobachtende Prozesse prägen die Entwicklung des Ausführungsganges:

Zwischen 1. und 3. Tag ist der Gang in seinem kaudalen, ursprungsnahen Abschnitt noch ein solider, epithelialer Strang. Dagegen ist er weiter kranial, auf Höhe des Übergangs von Urethra zum Collum vesicae, schon am 1. Tag kanalisiert (Abb. 23 und 24). Der Ausführungsgang der Samenblasendrüse befindet sich dorsal vom Ductus deferens und erreicht die Urethra von dorsolateral her. Sein Lumen ist am 1. Tag noch schlitzförmig, am 2. Tag aber schon sternförmig. So bleibt es bis zum 11. Tag. Ab dem 12. Tag ist es durch zahlreiche Wandeinfaltungen unterschiedlicher Länge unregelmäßig geworden. Diese Form ändert sich im weiteren

prinzipiell nicht mehr.

Am 1. Tag ist der Gang von einem einschichtigen, kubischen Epithel ausgekleidet. Die Kerne der Epithelzellen erreichen die Hälfte der Zellhöhe, haben längsovale Form und liegen basal. Sie besitzen ein bis zwei Nukleoli. Das Zytoplasma zeigt blaß eosinophilen Grundton, wobei dieser überlagert ist von einem diffus verteilten, schwach basophilen Gespinst. Am zweiten Tag erscheint das Epithel ein- bis zweischichtig, wobei die Kuppen der Vorsprünge ein zweischichtiges Epithel, die Einsenkungen dagegen ein einschichtiges Epithel aufweisen. Dabei ist auch die Kerngröße der oberflächlichen Zellschicht in den genannten Abschnitten unterschiedlich: Sie erreicht an den Kuppen drei Viertel der Zellhöhe, an den Einsenkungen nur die Hälfte. Die Zellkerne sind dabei den unterschiedlichen Epithelhöhen in den beiden Bereichen angepaßt und liegen basal. An zweischichtigen Stellen ist die basale Zellage abgeflacht und weist rundliche Kerne auf. Zwischen 3. und 10. Tag findet sich weiterhin juxtakleär, bei sonst unverändertem Zytoplasma, ein halbmondförmiger, blasser Bereich. Dieser wird ab dem 11. Tag durch eine perinukleäre, aufgehellte Zone, den sich differenzierenden Golgiapparat, ersetzt.

Ab dem 7. Tag ist das Epithel einschichtig und zweireihig, wobei in weiter kaudalen Abschnitten die Zweischichtigkeit erhalten bleibt.

Der stromale Mantel weist am 1. Tag eine markante Schichtung auf: Dem Epithel lagern sich locker drei Zellagen undifferenzierter, leicht abgeflachter Fibroblasten konzentrisch an. Ihnen folgen weiter außen bis zu fünf Lagen dickerer, und darauf dann etwa 11 Lagen von zirkulär konzentrisch angeordneten, dicht gelagerten Zellen. Die innersten, drei bis vier Lagen, färben sich dabei, bis zum adulten Zustand in Alcianblau schwach blau an.

Mit dem 10. Tag haben sich die stromalen Zellen weitgehend differenziert, was sich in der Masson-Goldner-Färbung klar bemerkbar macht: Ganz innen finden sich immer noch aus etwa vier abgeflachten, langgestreckten

Zellen bestehende Lagen. Ihr Zytoplasma ist grün. Sie sind relativ enggelagert. Bei den Zellen handelt es sich um Fibroblasten oder -zyten. Ihnen schließen sich 15-20 Lagen rötlich erscheinender, glatter Muskelzellen, die von Fibroblasten durchsetzt sind, an. Ganz außen finden sich mehrere, aus unregelmäßig angeordneten, grünlich erscheinenden Zellen bestehende, weitere Lagen. Bis zum 38. Tag gewinnt der fibromuskuläre Mantel immer mehr an Umfang. Ganz innen liegen jetzt etwa zehn Lagen von konzentrisch zirkulär angeordneten Fibrozyten. Diese bilden dabei auch den Grundstock der epithelialen Vorsprünge. Nach außen folgen dann etwa zehn Schichten glatter Muskelzellen, die dann im umliegenden, lockeren Bindegewebe Verankerung finden.

Ab dem 4. Tag tritt intraluminal ein intensiv eosinophiles, fädiges Sekret in geringster Menge auf. Es ist dabei auch PAS-positiv und färbt sich mit Alcianblau an. Ab dem 11. Tag zeigt sich ein geringgradiger Anstieg der Sekretmenge. Mit dem 12. Tag dann finden sich größere Mengen homogenes Sekret. Ab dem 13. Tag ist mit Alcianblau, und zudem ab dem 17. Tag mit der PAS-Reaktion, keine Anfärbung mehr nachweisbar. Zu diesem letztgenannten Zeitpunkt erreicht die Menge des intensiv eosinophilen Sekretes ein erstes Maximum. Die weitere Mengenbeurteilung fällt dann schwer, da auch der Gangdurchmesser immer stärker zunimmt. Doch erscheint ab dem 24. Tag das Lumen mehr oder weniger von Sekret ausgefüllt.

Ebenfalls ab dem 24. Tag, zeigen sich im Lumen mehrere große Zellen mit mäßig bis stark heterochromatischen Kernen. Stellenweise sind auch Zellen erkennbar, die dabei sind, sich aus dem Gangepithelverband zu lösen. Mit dem 38. Tag zeigen sich immer noch Zellen dieses Types im Lumen. Sie sind aber jetzt meist zu kleinen Gruppen agglomeriert.

4.3.2. Elektronenmikroskopische Befunde

Feinstruktur des Epithels und Stromas am 1. und 5. Tag

Eingestreut in das locker gefügte Stroma finden sich am 1. Tag einige Anschnitte epithelialer Sprosse. Innerhalb dieser Gebilde sind noch keine Lumina erkennbar. Doch sind auch in der Samenblasendrüse die Epithelzellen durch relativ weite Interzellularspalten voneinander getrennt. Durch lange, fingerförmige Mikrovilli, welche in diese Spalten hineinragen sind die Zellen miteinander verzahnt. Echte desmosomale Verbindungen fehlen jedoch. Nur vereinzelt lassen sich Vorstufen dieser Interzellularverbindung erkennen. Basal, zum Stroma hin zeigen die Plasmalemmata der Epithelzellen einen geradlinigen Verlauf.

Im Zytoplasma finden sich nur kurze Profile des rauen endoplasmatischen Retikulums. Zahlreiche Ribosomen, meist als Polyribosomen angeordnet liegen verteilt im Zellraum. Auch der Golgiapparat ist mit nur vier bis fünf flachen Zisternen pro Stapel gering entwickelt. Die wenigen erkennbaren Stapel liegen dabei vor allem supranukleär. Vorwiegend basal finden sich lange Mitochondrien vom Crista-Typ.

Weiter verfügt jede Zelle über jeweils einen großen, rundlichen Kern. Er ist euchromatisch und mit einem deutlich sichtbaren Nukleolus ausgestattet.

Die Grenzfläche zum umgebenden Stroma bildet wieder eine sehr gut entwickelte Basalmembran. Auf stromaler Seite finden sich dabei in einer direkt anschließenden Zone vermehrt Kollagenfasern. Daran schließen sich noch wenig differenzierte Bindegewebszellen an. Sie besitzen einige Zisternen von rauhem endoplasmatischem Retikulum, viele freie Ribosomen in Form von Polyribosomen und jeweils einen großen, euchromatinreichen Kern mit gut erkennbarem Nukleolus. Zum Epithel hin sind die im übrigen unregelmäßig geformten Zellen stark abgeflacht. Die weiten Interzellularräume enthalten nur wenig Kollagenfasern.

Am 5. Tag zeigen sich im epithelialen Bereich keine Veränderungen. Die

von diesem Bereich durch eine gut ausgebildete Basalmembran abgetrennten stromalen Zellen haben sich dagegen erheblich weiterentwickelt. Unmittelbar unter den kollagenen Fasern, die peripherwärts unter der Basalmembran sind, liegen nunmehr schon gut differenzierte Fibroblasten. Es handelt sich um langgestreckte, abgeflachte und relativ enggelagerte Zellen. Sie besitzen ein gut ausgebildetes rauhes endoplasmatisches Retikulum, dessen Schläuche stellenweise erweitert sind. Perinukleär zeigen sich einige Golgizisternen. Die Kerne sind, in Anpassung an die Zellform stark abgeflacht. Sie sind noch immer euchromatinreich und enthalten meist jeweils einen Nukleolus.

Den Fibroblasten schließen sich noch unreife glatte Muskelzellen an. Ihre äußere Zellform ist nur ansatzweise längsorientiert. Doch treten mikropinozytotische Bläschen am Plasmalemm auf. Weiterhin besitzen sie ein gering entwickeltes rauhes endoplasmatisches Retikulum, das um die meist relativ voluminösen, euchromatinreichen Kerne herum angeordnet ist. Es zeigen sich darüber hinaus Bündel von Myofilamenten. Die die Muskelzellen umgebende Basalmembran ist nur andeutungsweise ausgebildet.

Im übrigen treten im Interzellularraum reichlich Kollagenfasern auf.

Ausdifferenzierung der Zellen des Drüsenepithels (10., 12. und 15. Tag)

Am 10. Tag sind Lumina erkennbar. Zahlreiche unregelmäßig geformte Mikrovilli ragen in sie. Benachbarte Epithelzellen stehen über "junctional complexes" miteinander in Verbindung. Die früher ausgeprägt vorhanden gewesenen Interzellularspalten sind nun sehr eng geworden.

Im Zellraum zeigen sich kurze Stränge des rauhen endoplasmatischen Retikulums, wobei vor allem apikal viele freie Ribosomen in Form von Polyribosomen zu erkennen sind. Noch immer ist der Golgiapparat gering entwickelt: Es finden sich supranukleär vereinzelt Stapel aus jeweils vier bis fünf Zisternen. Vorwiegend im apikalen und supranukleären Zyto-

plasma liegen elongierte Mitochondrien vom Crista-Typ vor. Einige "multivesicular bodies" finden sich ebenfalls. Weiterhin können gelegentlich Rudimente von Zilien erkannt werden.

Die euchromatinreichen Kerne sind nun längsoval und passen sich so der Zellform an.

Neben den eben beschriebenen künftigen sekretorischen Hauptzellen zeigt sich ein zweiter Zelltyp, der der Basalmembran angelagert ist, das Lumen jedoch nicht erreicht. Jedoch bilden die zu dieser Population gehörigen Zellen keine eigene Schicht, sondern lediglich eine zweite Reihe.

Auf stromaler Seite finden sich direkt an die Basalmembran anschließend eng gelagerte, ausdifferenzierte Fibroblasten. Es handelt sich um langgestreckte, abgeflachte Zellen mit einem gut entwickelten rauen endoplasmatischen Retikulum und jeweils einem langgezogenen Kern. Diesen Zellen schließen sich ausgereifte glatte Muskelzellen an: Sie sind gleichfalls stark abgeflacht, besitzen langgestreckte Kerne und stehen über nexusartige Verbindungen miteinander in Kontakt. Weiterhin enthalten sie Bündel von Myofilamenten. Eine gut erkennbare Basalmembran trennt sie jeweils von der Extrazellulärmatrix ab. Im übrigen wird das Stroma nun intensiv kapillär vaskularisiert, wobei die Haargefäße bis auf eine Zelle an das Epithel heranrücken.

Mit dem 12. Tag haben sich die Lumina deutlich erweitert. Im Epithel sind Mitosen häufig. Die hochprismatischen Epithelzellen zeigen einen aus zahlreichen kurzen Mikrovilli bestehenden apikalen Zellbesatz. "Junctional complexes" zwischen benachbarten Zellen sind gut erkennbar. Doch ist der epitheliale Verband nun eng gefügt: Interzellularspalten können nicht mehr festgestellt werden. Nach lateral hin treten zahlreiche plasmalematische Interdigitationen auf. Das basale Plasmalemm zeigt einen relativ geradlinigen Verlauf ohne größere Einfaltungen.

Im Zytoplasma ist das raue endoplasmatische Retikulum mit einigen kurzen Schläuchen noch verhältnismäßig gering entwickelt, doch kommen

zahlreiche Polyribosomen vor. Supranukleär zeigt sich ein gut ausgebildeter Golgiapparat: Häufig treten Zisternenstapel mit etwa sechs Lamellen pro Stapel auf. Teilweise sind die Zisternen dilatiert. Weiterhin können "coated vesicles" (Stachelsaumvesikel) erkannt werden. Mitochondrien vom Crista-Typ, oft elongiert, sind häufig. Vereinzelt finden sich unregelmäßig geformte Lipidtropfen. Apikal werden gelegentlich "multivesicular bodies" angetroffen. Die basal gelegenen Zellkerne passen sich der Zellform an und erscheinen längsoval. Noch immer sind sie vorwiegend euchromatinreich, doch zeigen sich zunehmend subkaryolemmatische Ansammlungen von Heterochromatin.

Im Stroma sind die Zellen im epithelfernen Bereich nun sehr eng gelagert, wobei der Interzellularraum von geformter und ungeformter Interzellularsubstanz erfüllt ist. Periepithelial zeigen sich keine Veränderungen.

Am 15. Tag zeigen sich intraluminal erste Sekretspuren. Weiter haben sich die zahlreichen Mikrovilli mittlerweile verlängert (Abb. 29).

Im Zytoplasma hat sich das rauhe endoplasmatische Retikulum etwas weiterentwickelt und besteht nun aus einer größeren Zahl relativ kurzer Stränge (S.a. Abb. 29). Daneben finden sich in großer Zahl noch immer freie Ribosomen, die meist in Form von Polyribosomen angeordnet sind. Der supranukleär gelegene Golgiapparat entspricht in seiner Ausbildung dem 12. Tag. Jedoch treten in seiner näheren Umgebung vereinzelt Vesikel mit jeweils einem darin enthaltenen, elektronendichten Granulum auf. "Multivesicular bodies" sind gelegentlich im apikalen Zytoplasma zu sehen.

Noch immer liegen die Kerne der sekretorischen Hauptzellen in unterschiedlicher Höhe. Die Hauptzellen mit basalem Kern lassen sich jetzt von den eigentlichen Basalzellen unterscheiden: Letztere besitzen nur ein gering entwickeltes Zytoplasma mit wenig Zellorganellen, und ihre Kerne sind durch einen höheren Gehalt an Heterochromatin gekennzeichnet.

Im Stroma finden sich unmittelbar periepithelial zwei Lagen stark abgeflachter Fibroblasten mit langen, dünnen Ausläufern. Nur vereinzelt schließen sich ihnen peripher glatte Muskelzellen an. In Bereichen, wo zwei Epithelsprosse sehr nahe aneinander zu liegen kommen, fehlen sie nicht selten.

Sekretion (17. Tag)

Mit dem 17. Tag hat sich das Lumen stark erweitert und wird von einer größeren Menge amorphen, intensiv osmiophilen Sekrets ausgefüllt (Abb. 30). Im Drüsenepithel finden sich immer noch häufig Mitosen.

Die Höhe der Epithelzellen hat aber etwas abgenommen. Im Zytoplasma der Hauptzellen hat sich das rauhe endoplasmatische Retikulum (Abb. 31) kaum weiter entwickelt. Noch immer finden sich auch viele freie Ribosomen. Der Golgiapparat hat an Umfang zugenommen und setzt sich aus mehreren Dictyosomen, die bis zu sieben Zisternen umfassen, zusammen. Stellenweise sind seine Zisternen deutlich dilatiert. Nahe zum Golgi-komplex und vor allem auch apikal zeigen sich nun zahlreiche sekretorische Vakuolen mit darin enthaltenen, häufig exzentrisch gelegenen, elektronendichten Granula (S.a. Abb. 30). Weiterhin werden gelegentlich Lysosomen mit membranösem Inhalt (Autolysosomen) angetroffen. Die basal gelegenen Kerne entsprechen in ihrer Ausbildung denen des 12. Tages. Infranukleär, nahe dem basalen Plasmalemm treten vereinzelt rundliche, kleine Lipidtropfen auf.

Die in früheren Stadien vorgefundenen Hauptzellen mit basalem Kern werden nunmehr stellenweise beobachtet. Sie sind von echten Basalzellen eindeutig abgrenzbar.

Die Ausbildung des Stromas entspricht der des 15. Tages

Adulter Zustand (26. und 38. Tag)

Die Sekretmenge steigt bis zum 26. Tag noch immer erheblich an obwohl sich der Gehalt der Hauptzellen an rauhem endoplasmatischen Retikulum in dieser Zeitspanne nicht sehr stark vergrößert hat.

Erst am 38. Tag (Abb. 32 und 33) erreicht die Drüse bezüglich des Entwicklungszustandes des rauhen endoplasmatischen Retikulums der Epithelzellen ihre Reife: Apikal und perinukleär fallen nun viele parallel ausgerichtete Zisternen des Retikulums auf. Der Golgiapparat ist gleichfalls sehr gut entwickelt: Supranukleär finden sich zahlreiche Stapel stark dilatierter Zisternen. In Verbindung mit diesen Komplexen zeigen sich große sekretorische Vakuolen mit darin enthaltenen, exzentrisch gelegenen Granula. Auch subluminal und apikal treten sekretorische Vakuolen dieser Art auf. Dabei liegen die Granula in unterschiedlichen Größen vor. Insgesamt sind sie gegenüber früheren Stadien deutlich vergrößert.

5. Diskussion der Ergebnisse:

Die postnatale Entwicklung der Drüsenkörper der untersuchten akzesorischen Geschlechtsdrüsen besteht auf lichtmikroskopischer Ebene aus folgenden entscheidenden Vorgängen:

- Verlängerung der epithelialen Sprosse,
- Verzweigung " " " " ,
- Entwicklung von Lumina,
- Ausbildung eines dichten subepithelialen Kapillarnetzes,
- Verringerung der Epithelschichtzahl,
- Entstehung von aufgehellten supranukleären Zonen in den Epithelzellen als Indikator für die bald einsetzende Sekretion,
- Anstieg der Zellhöhe,
- Differenzierung der stromalen Zellen.

Auf feinstruktureller Ebene läßt sich vor allem die Differenzierung der Zellorganellen, welche an der Bildung sekretorischen Materials beteiligt sind verfolgen. Hier kommt es zu bemerkenswerten Veränderungen in Größe und Form von

- rauhem endoplasmatischem Retikulum,
- Golgiapparat,
- sekretorischen Vakuolen.

Zwischen 1. und 7. Tag p.p. setzen sich zunächst die schon praenatal beginnenden Prozesse (vor allem Epithelausknospung und Verlängerung der epithelialen Sprosse) fort. Das Auswachsen der epithelialen Sprosse verstärkt sich postnatal, was sich im Anstieg der epithelialen Mitoserate bemerkbar macht.

Die Mehrzahl der oben genannten entscheidenden Entwicklungsschritte erfolgt zwischen 10. und 17. Tag. Dies stimmt mit den Beobachtungen von Flickinger (1971) überein. Mit Beendigung dieser Phase sind Teile der Drüsen bereits sekretorisch aktiv. Dabei bestehen Unterschiede in der Ausreifung proximal und distal gelegener Drüsenanteile, wobei die weiter

proximal gelegenen Drüsenanteile den distal gelegenen in der Entwicklung vorausseilen. In den distalen Drüsenanteilen setzen sich die oben genannten Proliferations- und Differenzierungsvorgänge noch über längere Zeit fort. Mit gewisser zeitlicher Verzögerung setzt auch hier die Sekretion ein.

Vom 1. bis zum 7. Tag kommt es in der dorsalen Prostata im Stroma zu kurzfristigen Veränderungen im Anfärbungsverhalten der Zellen. Am 4. und 5. Tag färben sich die periepithelialen Stromazellen, vermutlich wegen einer Schwankung in der Glycosaminoglycanmenge bzw. -zusammensetzung in der Alcianblaufärbung an. Diesem Verhalten geht schon am 2. und 3. Tag eine Anfärbung des basalen Plasmalemmes in der gleichen Färbemethode voraus. Gleichzeitig lassen sich elektronenmikroskopisch starke Einfaltungen des basalen Plasmalemmes der Epithelzellen nachweisen. Ob die Anfärbbarkeit des Plasmalemmes und seine morphologische Ausformung ursächlich zusammenhängen, ist fraglich. Die Faltenbildungen dienen zunächst der Oberflächenvergrößerung zum Zwecke des verbesserten Stoffaustausches zwischen Stroma und Epithel. Dem gleichen Zweck dient die differenzierte Ausgestaltung der lateralen Plasmalemmata in diesem Zeitraum. Krstic (1976) beobachtet in der Parathyreoidea der Ratte eine ähnlich komplexe Ausgestaltung der seitlichen Zellmembranen und vermutet, daß dadurch die Stoffaufnahme in die Zelle erleichtert wird. Zu diesem Zeitpunkt liegen die Kapillaren des Stromas noch relativ weit vom Epithel entfernt. So kommt dem Spaltensystem zwischen den Epithelzellen sicherlich große Bedeutung für den Stoffaustausch zu. Im übrigen zeigen Epithel- und Stromazellen in diesem Zeitraum auch ultrastrukturell ein undifferenziertes Aussehen. Die euchromatischen Kerne der Epithelzellen, mit deutlich ausgebildetem Nukleolus und die zahlreichen, freien Ribosomen deuten auf einen äußerst stoffwechselaktiven Zustand hin (Fawcett 1973), was im Zusammenhang mit dem starken Wachstum der Epithelsprosse zu sehen ist.

Im weiteren fallen in der dorsalen Prostata mehrere Entwick-

lungsschritte in auffälliger Weise zusammen. Am 11. Tag (nach Flickinger (1971, 1974 a) zwischen 10. und 14. Tag) sind die Epithelsprosse bis in die Peripherie kanalisiert, ihr Drüsenepithel ist einschichtig geworden. Die Kerne der Epithelzellen werden, wegen der schon ab dem 10. Tag feinstrukturell nachweisbaren, und am 12. Tag deutlicher sichtbaren Ausdehnung des supranukleären Golgiapparates nach basal verlagert. Flickinger (1971) beobachtet ähnliche subzelluläre Entwicklungsschritte des Golgiapparates zwischen 10. und 14. Tag p.p..

Im Stroma lassen sich schon am 10. Tag elektronenoptisch Fibroblasten von Zellen mit Bündeln von Myofilamenten, den präsumptiven glatten Muskelzellen unterscheiden. Die Differenzierung beider Zellarten ist mit dem 14. Tag abgeschlossen, was sich am 12. bis 13. Tag in dem geänderten Farbverhalten bei der Masson-Goldner-Färbung erkennen läßt. Wie in der Koagulationsdrüse sind die Fibroblasten etwas eher als die glatten Muskelzellen voll ausdifferenziert.

Am 12. Tag, nach lichtmikroskopischen Befunden am 13. Tag rücken vermehrt Kapillaren in Richtung Drüsenepithel vor.

Schon einen Tag vor dem lichtmikroskopisch festgestellten Sekretionsbeginn erreicht die Höhe der sekretorischen Hauptzellen ein vorläufiges Maximum von 12 μm (am 10. Tag noch 7,5 μm). Auch darin kommt eine fortschreitende, ultrastrukturell belegbare Differenzierung der Zellorganellen, die für die Sekretion notwendig sind, zum Ausdruck.

Die Sekretion läßt sich lichtmikroskopisch am 13. Tag, ultrastrukturell schon am 12. Tag nachweisen. Der Sekretionsmodus ist zunächst rein ekrin. Ab dem 14. Tag erscheint das Zytoplasma der Hauptzellen leicht basophil, was als Erhöhung des RNA-Gehaltes gedeutet werden kann. Ihr liegt wohl eine Steigerung der zellulären Proteinbiosynthese im Rahmen der einsetzenden Sekretion zugrunde. Morphologisches Äquivalent dieser Basophilie dürfte das weiterentwickelte raue endoplasmatische Retikulum sein. Eine markante Zunahme des rauhen endoplasmatischen Reti-

kulums tritt nach Flickinger (1971) vom 10. bis 14. Tag ein. Dies stimmt mit eigenen Befunden überein. Ab dem 19. Tag lassen sich apikal im Epithel Protrusionen und Abschnürungsvorgänge lichtmikroskopisch beobachten, die für apokrine Sekretion sprechen. Dieser Befund wird durch die elektronenoptische Untersuchung bestätigt. Flickinger (1971) dagegen weist runde, membranbegrenzte Strukturen schon zwischen 14. und 17. Tag nach. Ekkrine Sekretion findet weiterhin statt, wobei es allerdings zu Veränderungen im Aussehen der Sekretionsvakuolen kommt. Am 14. Tag enthalten die Vakuolen je ein exzentrisch gelagertes, elektronendichtes Granulum. Am 19. Tag erscheinen diese Vakuolen leer. Ab dem 26. Tag enthalten die Vakuolen wieder ein exzentrisch gelegenes Granulum. Am 38. Tag hat das Granulum erheblich an Größe gewonnen, und füllt jetzt die Vakuole völlig aus. Parallel zu diesen Veränderungen zeigt sich auch ein Wandel in der Anfärbarkeit des Sekretes bei der PAS-Färbung: Das Sekret ist ab dem 14. Tag PAS-positiv. Diese Reaktion wird ab dem 24. Tag noch stärker, um dann bis zum 38. Tag in ihrer Intensität unverändert zu bleiben. Am 14. Tag färbt sich bei der PAS-Reaktion das apikale Plasmalemma der Drüsenzellen an. Die Intensität der PAS-Reaktion verstärkt sich deutlich. Zum gleichen Zeitpunkt gelingt, wie erwähnt erstmals der Nachweis apokriner Sekretion. Ab dem 26. Tag nimmt die PAS-Reaktion im Bereich des apikalen Plasmalemmas wieder markant ab. Diese Abnahme scheint zeitlich mit dem Ende der apokrinen Sekretion korreliert zu sein. Im Stroma tingieren sich am 19. Tag die periepithelialen Stromazellen bei der PAS-Reaktion deutlich.

Zwischen 26. und 28. Tag erreicht die Drüse ihren funktionell adulten Zustand. Dies kommt auch im Abfall der epithelialen Mitoserate ab dem 26. Tag zum Ausdruck.

In der Koagulationsdrüse erstrecken sich, im Unterschied zur dorsalen Prostata die lichtmikroskopisch faßbaren, entscheidenden Entwicklungsprozesse über einen längeren Zeitraum, nämlich über den gesamten

Zeitraum zwischen 10. und 17. Tag. Doch auch in der Koagulationsdrüse lassen sich schon vorher elektronenmikroskopisch Differenzierungsprozesse nachweisen. Die Basalmembran läßt sich bis zum 4. Tag p.p. bei der PAS-Reaktion nicht erkennen. Ab dem 5. Tag läßt sie sich nachweisen. Elektronenoptisch kann sie vom ersten Tag an sicher identifiziert werden. Der Änderung in der PAS-Reaktion liegt vermutlich eine Veränderung in der Zusammensetzung der Basalmembran zugrunde, wobei postnatal ihr Gehalt an Glycoproteinen deutlich zunehmen dürfte. Wie in der dorsalen Prostata sind auch in dieser Drüse die Epithelzellen durch ein ausgeprägtes Interzellularspaltensystem voneinander getrennt. Im übrigen erscheinen die Epithelzellen zu diesem Zeitpunkt noch undifferenziert. Anders verhält es sich mit den stromalen Zellen, welche sich schon sehr früh differenzieren: Schon am 2. Tag kann man elektronenoptisch periepithelial Fibroblasten erkennen.

Am 10. Tag läßt sich in weiten Strecken des Drüsenparenchyms licht- und elektronenmikroskopisch eine Kanalisierung nachweisen. Von Flickinger (1971) wird die Lumenbildung zwischen 10. und 14. Tag beschrieben. Ab dem 17. Tag entwickeln auch die peripher gelegenen Epithelsprosse Lumina. Nach den Angaben von Clegg (1959) ist am 17. Tag nur die Hälfte der Alveolen kanalisiert. Nach Henningsen (1963) findet man schon am 16. Tag in großen Teilen des Drüsenparenchyms ein Lumen. Am 13. Tag, nach Clegg (1959) erst am 17. Tag und nach Henningsen (1963) am 16. Tag sind die Alveolen mit einschichtigem Epithel ausgekleidet. Die Drüsenepithelzellen sind dabei hochprismatisch und erreichen kurz vor Sekretionsbeginn ein vorläufiges Maximum der Zellhöhe (12 μm am 15. Tag). Parallel dazu läßt sich ab dem 7. Tag eine Verlagerung der Kerne nach basal verzeichnen, wahrscheinlich durch die Größenzunahme des supranukleären Golgiapparates. Wie auch in den anderen Drüsen geht in der Koagulationsdrüse dem Sekretionsbeginn eine verstärkte Kapillarisation des Epithels über ein subepitheliales, im Stroma gelegenes Kapillarnetz voraus.

Dem Sekretionsbeginn vorgeschaltet ist die endgültige Differenzierung der periepithelialen Stromazellen, insbesondere der glatten Muskelzellen. Am 12. Tag erscheinen sie elektronenmikroskopisch voll ausdifferenziert und funktionstüchtig. Dies dürfte für die Abgabe des Sekrets aus der Drüse eine wichtige Voraussetzung sein.

Ab dem 17. Tag, stärker noch ab dem 21. Tag weist Clegg (1959) Degenerationserscheinungen des Drüsenepithels in Form von intraluminalen Zelldetritus nach. Nach seinen Angaben löst sich ab dem 28. Tag die alveoläre Epithelschicht zum Teil fetzenweise ab, so daß die Lamina Propria frei zu Tage tritt. Mit 41 Tagen weist er stellenweise durch Ansammlung von eosinophiler Flüssigkeit abgehobene Epithelschichten nach. Doch insgesamt verringerten sich die Degenerationserscheinungen ab dem 35. Tag zusehends.

Erscheinungen der eben geschilderten massiven Art können in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Erst am 26. Tag lassen sich intraluminal blasse Zellen und pyknotische Kerne lichtmikroskopisch nachweisen. Diesbezüglich besteht Übereinstimmung mit Henningsen (1963) der zwischen 21. Tag und adultem Zustand aus dem Zellverband herausragende Epithelzellen, welche die Verbindung zur Basalmembran verloren haben und intraluminale Zelltrümmer nachweist. Gegen Degenerationserscheinungen in dem von Clegg (1959) beschriebenen Ausmaß spricht auch der ab dem 26. Tag zu verzeichnende Abfall der epithelialen Mitoserate. Zellverluste in größerer Zahl müßten zwangsläufig eine erhöhte Mitoserate infolge einsetzender Regeneration nach sich ziehen. Elektronenoptisch ließen sich keine Anzeichen von Degeneration erkennen, so daß es sich bei den von Clegg beschriebenen Befunden wahrscheinlich um fixationsbedingte Artefakte handelt.

Mit dem 26. Tag hat die Drüse ihre funktionelle Reife insofern erreicht, als das weitere Wachstum nur noch durch langsam fortschreitende Größenzunahme der Epithelzellen, nicht aber durch Differenzierungsvor-

gänge bzw. massive Proliferation gekennzeichnet ist. Henningsen (1963) sieht diesen Zustand mit 20 Tagen erreicht. Ihre endgültige Gestalt erhält die Drüse zwischen 48. und 55. Tag (Clegg 1959).

Die Samenblasendrüse unterscheidet sich von den anderen beiden sowohl aufgrund ihrer embryonalen Herkunft (Wolff'scher Gang im Gegensatz zum Sinus urogenitalis bei den anderen Drüsen) als auch hinsichtlich ihres wesentlich komplizierteren inneren Aufbaus. Dieser Aufbau erschwert die Beurteilung der Kanalisierungsvorgänge bzw. der Schichtungsverhältnisse und der Kernlage in den sekretorischen Hauptzellen beträchtlich: Am 1. Tag ist ihre Anlage, ein epithelialer Sproß, noch solide. Am 2. Tag ist dieser aber schon in weiten Bereichen kanalisiert. Clegg (1959) und Henningsen (1963) sehen im Unterschied zu meinen Befunden die Anlage dagegen schon am 1. Tag kanalisiert. Diese Diskrepanz dürfte auf eine unterschiedliche Einteilung des Drüsengebietes in Bereiche des künftigen Ausführungsgangsystems bzw. des Drüsenkörpers zurückzuführen sein. In der vorliegenden Arbeit wurde als Ausführungsgang der am weitesten proximal gelegene Bereich definiert, der sich dadurch auszeichnet, daß sich von ihm aus keine Seitenäste entwickeln. Zwischen 11. und 15. Tag schreitet die Kanalisierung in der Peripherie fort um dann am 24. Tag auch die letzten Seitenäste erfaßt zu haben.

Die Epithelanordnung zeigt über einen längeren Zeitraum einen deutlichen Wechsel: Zwischen 10. und 15. Tag erscheint das Epithel durch Hinzutreten eines basalen Zelltypes, bei dem es sich gleichfalls um Hauptzellen, jedoch geringerer Höhe handeln dürfte, zweireihig. Erst am 17. Tag wird in der Samenblasendrüse ein einreihiges Epithel angetroffen. Der basale Hauptzelltyp macht die Beurteilung des erstmaligen Auftretens von Basalzellen etwas problematisch: Zwischen 10. und 15. Tag können die Basalzellen nicht eindeutig von den basalen Hauptzellen differenziert werden. Erst am 15. Tag ist eine Identifizierung von Basalzellen möglich. Ein erstes Maximum der Epithelzellhöhe wird schon etwa sieben Tage vor

Beginn der Sekretion erreicht (10. Tag: ca. 15 μm). Die Höhe des Epithels nimmt bis zum 15. Tag (18 μm) weiter zu. Diese Größenzunahme ist auf die elektronenoptisch nachweisbare Entwicklung des supranukleär gelegenen Golgiapparates zurückzuführen. Zum Zeitpunkt des Sekretionsbeginnes (17. Tag) nimmt die Zellhöhe wieder ab (ca. 12 μm). Im Unterschied zu meinen Ergebnissen beschreibt Clegg (1959) schon am 7. Tag eine maximale Zellhöhe von 20 μm , die dann bis zum 17. Tag auf 14 μm und bis zum 28. bis 30. Tag auf 11 μm abnimmt. Eine Übereinstimmung mit Clegg besteht aber insofern als auch bei Clegg (1959) mit dem Sekretionsbeginn (den Clegg anders datiert) am 17. Tag eine Verringerung der Epithelzellhöhe verbunden ist. Für die Vergrößerung des Lumens des Drüsenbaumes dürfte die Ansammlung von Sekretmassen mit Erhöhung des Druckes keine wesentliche Rolle spielen, da sich diese erst ab dem 24. Tag nachweisen läßt, die Ausweitung des Lumens aber schon in den Tagen davor stattfindet. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang mit der Integration der ab dem 10. Tag auftretenden basal gelegenen zweiten Reihe von Hauptzellen. Ab dem 17. Tag finden sich nur noch vereinzelte Zellen dieses Types. Wahrscheinlich handelt es sich um Vorläufer von sekretorischen Hauptzellen, welche ab dem 16. bis 17. Tag durch die seitliche Dehnung und Abflachung des gesamten Zellverbandes ihre endgültige Gestalt erhalten.

Aufgehellte supranukleäre Zonen als Ausdruck des sich entwickelnden Golgiapparates zeigen sich lichtmikroskopisch nach meinen Befunden ab dem 11. Tag bzw. nach Henningsen (1963) ab dem 10. Tag in zunehmender Zahl. Doch erst am 17. Tag, nach Dahnke (1970) und Dahnke und Mosebach (1970) schon am 16. Tag, und nach Akutsu (1903) und Henningsen (1963) erst am 18. Tag setzt die rein ekkrine Sekretion ein. Schon vorher wird die Zahl der "multivesicular bodies" geringer. Ab dem 17. Tag fehlen sie ganz. Sie stehen den Lysosomen und sekretorischen Vakuolen nahe (Krstic 1976). Clegg (1959) findet zwar schon ab dem 17. Tag intraluminal

geringe Mengen eosinophilen Sekrets, doch datiert er den Sekretionsbeginn auf den 30. Tag. Noch später wird er in zwei Arbeiten älteren Datums angesetzt. Wiesner (1934), 35. Tag und Price (1937), 36. Tag. Letztere zieht dabei als zusätzlichen Indikator zytoplasmatische sekretorische Granula mit Hof heran, welche in der vorliegenden Arbeit lichtmikroskopisch schon ab dem 19. Tag, elektronenoptisch ab dem 15. Tag nachgewiesen werden konnten. Wie in der Koagulationsdrüse zeigen sich zwar auch hier schon zu einem früheren Zeitpunkt spärliche Sekretspuren (ab dem 2. Tag), doch dürfte es sich hierbei um einen entwicklungsbegleitenden Verlust an Zellmaterial handeln. Möglicherweise steht das Auftreten der "multivesicular bodies" mit diesem Sekret in Zusammenhang. Ein übermäßiger vorzeitiger Verlust an Zellmaterial wird durch Einlagerung in diese Gebilde verhindert. Im übrigen zeigen diese Sekretspuren ein charakteristisches Anfärbungsverhalten in der PAS- und Alcianblaufärbung: Ab dem 2. Tag bzw. ab dem 4. Tag färben sie sich in beiden Techniken an. Die Tinktion mit Alcianblau ist aber am 13. Tag nicht mehr nachweisbar. Die PAS-Reaktion wird ab dem 17. Tag negativ, also zum Zeitpunkt des eigentlichen Sekretionsbeginns. Auch in diesem, sich ändernden Anfärbungsverhalten kommt die unterschiedliche Natur von Sekretspuren und eigentlichem Sekret zum Ausdruck.

Im Zusammenhang mit der ab dem 17. Tag einsetzenden Sekretion zeigt die Entwicklung des rauen endoplasmatischen Retikulums der Epithelzellen ein bemerkenswertes Verhalten: Erst etwa am 38. Tag erreicht es den mit einer Sekretion des vorliegenden Ausmaßes zu erwartenden Differenzierungsgrad. Vorher liegen die Ribosomen überwiegend in freier Form vor. Dies ist umso erstaunlicher, als freie Ribosomen eigentlich für die Synthese des für das Wachstum der Zelle erforderlichen Proteins verantwortlich sind, nicht aber für die Produktion von Exportprotein (Fawcett 1973). Diese letztgenannte Aufgabe fällt dem rauen endoplasmatischen Retikulum zu. Dennoch sind die sekretorischen

Hauptzellen offensichtlich in der Lage, größere Sekretmengen zu erzeugen und abzugeben.

Auch in der Samenblasendrüse findet Clegg (1959) ab dem 21. Tag massive Degenerationserscheinungen in Verbindung mit subepithelialen Ödemen und umfangreichen Zellablösungen. Henningsen (1963) beschreibt das Vorliegen von intraluminalen Zellen mit pyknotischen Kernen ab dem 22. Tag. Eigene Befunde belegen intraluminale Zellen jedoch erst für den 24. Tag. Doch können weitreichende Degenerationsprozesse nicht nachgewiesen werden. Dies steht auch hier in Einklang mit der ab dem 24. Tag, absinkenden Mitoserate. Henningsen (1963) beobachtet rege Zellteilungsaktivität bis zum 30. Tag.

Besonderer Erwähnung bedarf ein auffälliger Zelltyp, der nach eigenen Befunden ab dem 17. Tag in geringer Zahl im Epithel auftritt. Es handelt sich um nahezu runde Zellen mit optisch dichtem Kern und leerem Zytoplasma. Auch Henningsen (1963) beschreibt sie erstmals für den 11. bis 18. Tag, wobei er sie zunächst basalmembrannahe findet, später aber (ab dem 30. Tag) auch weiter apikal. Dabei dürfte es sich wahrscheinlich um eingewanderte Lymphozyten handeln.

Der stromale Mantel ist in dieser Drüse vermutlich einerseits aus Gründen der verbesserten Statik und andererseits um die sich späterhin anhäufenden größeren Sekretmassen wirkungsvoll ausstoßen zu können, wesentlich massiver als in den anderen Drüsen. Schon am 10. Tag lassen sich die unmittelbar periepithelial gelegenen Stromazellen in Fibroblasten und glatte Muskelzellen unterscheiden. Der letztere Zelltyp konnte dabei lichtmikroskopisch periepithelial wegen der geringen Anzahl nicht nachgewiesen werden. Die weiter peripher gelegene glattmuskuläre Wand verstärkt sich zusehends, nach Henningsen (1963) bis zum 16. Tag, nach eigenen Befunden bis zum 17. Tag. Parallel zur Entwicklung des Stromas verdichtet sich das periepitheliale Kapillarnetz zusehends.

Sowohl hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der einzelnen Entwick-

lungsschritte als auch hinsichtlich des Zeitpunktes des Sekretionsbeginns läßt sich nun eine Aufteilung der hier untersuchten Drüsen in zwei Typen vornehmen. Diese Aufteilung steht dabei im Gegensatz zur embryologisch begründbaren Zusammengehörigkeit der Drüsen: Die Entwicklung der dorsalen Prostata schreitet zwischen dem 11. und 13. Tag sehr rasch fort und mündet in eine relativ frühzeitig einsetzende (12. Tag) Sekretion. Bei den beiden anderen Drüsen erstrecken sich die entscheidenden Entwicklungsschritte über einen längeren Zeitraum und ihre Sekretion beginnt jeweils am 17. Tag. Da Samenblasen- und Koagulationsdrüse funktionell kooperierende Organe sind (Bildung des Vaginalpfropfes) ist dieser gleichzeitige Sekretionsbeginn verständlich.

Wie schon an anderer Stelle (2.1.1.) erwähnt, ist die Rolle der Basalzellen nach wie vor strittig. Neben der Möglichkeit, daß es sich um intraepitheliale Lymphozyten handeln könnte (Aumüller 1979) wird ihnen auch die Funktion von Stammzellen der sekretorischen Hauptzellen zugewiesen (Henningsen 1963; Aumüller 1983). Doch wie schon Henningsen (1963) feststellt, "bleibt die Frage nach der Erneuerung der Basalzellen offen, die keine Teilungsvorgänge erkennen lassen". Auch in den eigenen Untersuchungen können solche nicht gefunden werden. Aufgrund dieser Tatsache erscheint es plausibel, diesen Zellen vielmehr eine vermittelnde Rolle bei der Interaktion von Stroma und Epithel zuzuweisen (Seitz et al. 1986). Dafür sprechen auch die eigenen Befunde: In der dorsalen Prostata werden Basalzellen erstmals zwischen 11. und 14. Tag, in der Koagulationsdrüse zwischen 7. und 10. Tag und in der Samenblasendrüse am 15. Tag angetroffen. Henningsen (1963) dagegen findet diesen Zelltyp in der Koagulationsdrüse am 11. Tag noch nicht. Dagegen kann er ihn in der Samenblasendrüse am 10. Tag erstmals identifizieren. Die Basalzellen treten also in einem Zeitraum auf, der durch starke Proliferations- (hohe Mitoserate) und ausgeprägte Differenzierungsvorgänge gekennzeichnet ist. Ein Zusammenspiel zwischen Stroma und Epithel (Siehe 2.4.2.), vermutlich

unter Vermittlung der Basalzellen wäre also gerade in dieser Periode vorstellbar.

Besondere schleimproduzierende Zellen, wie sie in der menschlichen Prostata während der Entwicklung mit der Alcianblaufärbung nachgewiesen wurden (Seitz 1986), konnten bei der Ratte nicht entdeckt werden. Dagegen lassen sich in der dorsalen Prostata wie auch in der Samenblasendrüse der Ratte während unterschiedlich langer Zeiträume der Entwicklung stiftartige Zellen nachweisen. Sie zeigen sich auch während der postnatalen Entwicklung der menschlichen Samenblasendrüse (Aumüller 1979) und dürften, genauso wie die Stiftchenzellen in der menschlichen Tuba uterina, zugrundegehende Zellen sein (Bucher 1985).

Die postnatale Entwicklung der Gangsysteme ist in den untersuchten akzessorischen Geschlechtsdrüsen übereinstimmend durch folgende prinzipiellen Schritte geprägt:

- Differenzierung der Gangstruktur mit Verdichtung des stromalen Mantels,
- Differenzierung der Stromazellen,
- Verstärkung des fibromuskulären Mantels,
- Kanalisierung,
- Änderung der Epithelschichtung.

Hinsichtlich der Differenzierung der Drüsenausführungsgänge und der Änderung ihrer Epithelschichtung besteht hierbei zwischen dorsaler Prostata und Koagulationsdrüse weitgehende Ähnlichkeit. Bezüglich des zeitlichen Ablaufs der Kanalisierung zeigen sich dagegen eher Parallelen zwischen Koagulations- und Samenblasendrüse.- In beiden Teilen der Prostata erfolgt die Kanalisierung von proximal ausgehend und schreitet nach distal fort. Im Unterschied dazu bleibt bei der Samenblasendrüse der proximale Teil des Gangsystems zunächst noch solide, während weiter distal schon ein Lumen ausgebildet wird. Weiterhin unterscheidet sich die Samenblasendrüse in ihrer Epithelschichtung von den anderen Drüsen:

Während diese beiden schließlich nur noch ein einschichtiges Epithel besitzen, weist die Samenblasendrüse ab dem 7. Tag proximal ein zweischichtiges, weiter distal dagegen ein zweireihiges Epithel auf.

Über die Bedeutung stroma-epithelialer Interaktionen und die Wichtigkeit der Extrazellulärmatrix (ECM) für das epitheliale Wachstum wurde schon an anderer Stelle berichtet (2.4.2.). Ein wesentlicher Bestandteil der ECM sind die mit der Alcianblaufärbung erfaßbaren Glycosaminoglycane (GAG). Bei diesen handelt es sich um lineare Polymere von sich wiederholenden Disacchariden, welche kovalent an Proteine gebunden sind (Hascall, Hascall 1981). Durch diese Verbindung entstehen Proteoglycane. In der menschlichen Prostata sind folgende vier Glycosaminoglycane nachgewiesen: Hyaluronsäure (HA), Dermatansulfat, Heparansulfat (HS) und Chondroitinsulfat A, C (de Klerk 1983). Parallel zu Proliferations- und Differenzierungsvorgängen in der prae- und postnatalen Entwicklung der menschlichen Prostata treten hierbei Schwankungen im Gehalt der verschiedenen GAG auf (de Klerk, Human 1985). Dies gilt auch für die postnatale Entwicklung von Rattenprostata und -samenblasendrüse, wie sich am Anfärbungsverhalten des Stromas in der Alcianblaufärbung erkennen läßt. Dabei läßt sich eine zeitliche Abfolge der besonderen Anfärbbarkeit des Stromas in der Alcianblau-, Masson-Goldner- und PAS-Färbung während der postnatalen Entwicklung von dorsaler Prostata und Samenblasendrüse erkennen. In beiden Drüsen tritt zuerst (dorsale Prostata: am 4. Tag, Samenblasendrüse: am 2. Tag), eine Anfärbung der periepithelialen Stromaschichten bei der Alcianblaufärbung auf. Ihr folgt die Differenzierung der Stromazellen zu Fibroblasten und glatten Muskelzellen, die sich in einer unterschiedlichen Anfärbbarkeit der beiden Zellarten bei der Masson-Goldner-Färbung äußert. Zuletzt schließlich reagieren diese Schichten in der PAS-Färbung positiv. Letzteres kann als Hinweis auf Veränderungen im Gehalt an Glycoproteinen bzw. ihrer Zusammensetzung interpretiert werden. Bei der Samenblasendrüse dauern

die drei Abschnitte des unterschiedlichen Färbeverhaltens immer länger. Dies ist wahrscheinlich auf die insgesamt länger dauernden Differenzierungsvorgänge bei der Entwicklung der Samenblasendrüse zurückzuführen. Die elektronenoptisch faßbaren subzellulären Differenzierungsvorgänge im stromalen Bereich setzen früher ein, als sie in der Masson-Goldner-Färbung lichtmikroskopisch nachgewiesen werden können. Immer beginnt die Ausdifferenzierung der Fibroblasten vor der der glatten Muskelzellen.

Folgende Hypothese läßt sich nun aufgrund der eben geschilderten Verhältnisse formulieren:

In den ersten postnatalen Lebenstagen sind in den sich entwickelnden Drüsen rein proliferative Vorgänge vorherrschend. Alle Proliferationsvorgänge sind aber stets von Migrationsvorgängen der Zellen begleitet. Man nimmt an, daß GAG, und hier speziell die HA die Fähigkeit besitzen, mit Zelloberflächenrezeptoren zu reagieren (Toole 1981). Es ist bekannt, daß bei der Migration fortlaufend Verbindungen zwischen diesen Rezeptoren und dem auf dem Migrationsweg befindlichen Substrat gebildet werden. Als ein solches Substrat käme Fibronectin in Frage. Es handelt sich hierbei um ein Glycoprotein, welches im Interzellularraum von Fibroblasten und auch in Verbindung mit Basalmembranen angetroffen werden kann (Hynes 1981; Yamada 1981). Es verfügt einerseits über spezielle Bindungsstellen für HA und andererseits für Kollagen. Es wird vermutet, daß die jungen wandernden Zellen zunächst über HS, ein Zelloberflächen-GAG, mit dem Wegsubstrat Verbindungen eingeht (Toole 1981). Die Lösung der Bindungen wird der HA zugeschrieben, welche die Reaktion zwischen HS und Fibronectin kompetitiv hemmt.

Weiterhin wird aus der Tatsache, daß in jungen proliferierenden Geweben der HA-Gehalt höher als in reifen Geweben ist gefolgert, daß dieses GAG eine wachstumsfördernde Wirkung hat (Toole 1981). Eine ähnliche Funktion schreibt man HS zu. Der schon früh zu verzeichnende Anstieg des

GAG-Gehaltes im periepithelialen Stroma von dorsaler Prostata und Samenblasendrüse der Ratte könnte also mit Migrations- und Proliferationsvorgängen in dieser Phase zusammenhängen.

Ob die Differenzierungsvorgänge der stromalen Zellen in Zusammenhang mit Veränderungen des GAG-Gehaltes stehen muß entsprechend den Modellvorstellungen von Wicha (1984) (Siehe 2.4.2.) zumindest als möglich betrachtet werden. Lichtmikroskopisch kann ab bestimmten Zeitpunkten in den Drüsen eine veränderte Reaktion der periepithelialen Bereiche bei der Masson-Goldner-Färbung beobachtet werden. Vermutlich geht diese Reaktion auch auf eine Zunahme des Kollagengehaltes im Stroma zurück.

Aus Untersuchungen an Schweine-Thyreoidea-Zellkulturen (Hay 1981) ist bekannt, daß Kollagen in der Lage ist, die Zellpolarität und damit die Form zu beeinflussen. Weiterhin ist Kollagen befähigt, die Synthese von intrazellulären Enzymen zu steuern (Gross 1981). Gospodarowicz et al. (1981) schreiben der ECM insgesamt die Zellform beeinflussende Fähigkeiten zu. Der in der dorsalen Prostata und der Samenblasendrüse zwischen 7. und 12. Tag nachweisbare deutliche Schub in der Entwicklung der Epithelzellhöhe könnte also eine Folge des ansteigenden Kollagengehaltes interpretiert werden.

Das Zytoskelett, zu dem Elemente wie Mikrotubuli, Mikrofilamente und Intermediärfilamente gehören, bestimmt im wesentlichen die Zellform (Trump et al. 1981). Dabei wird vermutet, daß die vektorielle Bewegung sekretorischer Vakuolen, ähnlich wie in Neuriten (Schwartz 1985) durch Mikrotubuli gesteuert wird. Die Zellform beeinflußt also den jeweiligen funktionellen Status der Zelle. Nach meinen Untersuchungen läßt sich ein eindeutiger Zusammenhang erkennen: Die Sekretion der Drüsen setzte kurze Zeit nach der Zunahme der Zellhöhe ein.

Die sich relativ spät zeigende positive Reaktion des periepithelialen Stromas bei der PAS-Färbung spricht für einen Anstieg des Glyco-

proteingehaltiges in diesem Bereich. Es ist bekannt, daß Glycoproteine in größerer Menge an der Zelloberfläche vorkommen (Winzler 1970). Möglicherweise sind sie Bestandteile von Hormonrezeptoren. Zumindest ist für die dorsale Prostata auffällig, daß die PAS-Reaktion erstmals etwa zum Zeitpunkt der Umstellung von ekriner auf apokrine Sekretion auftritt. Ob hier wiederum auf dem Wege über das Stroma das Epithel beeinflußt wird, erfordert weitere Untersuchungen.

Nach den vorliegenden Befunden meiner Arbeit scheinen diese Hypothesen nur für die dorsale Prostata und die Samenblasendrüse zu gelten. In der Koagulationsdrüse ist dagegen eine Anfärbung des Stromas mit Alcianblau oder PAS zu keinem Zeitpunkt nachweisbar. Da jedoch auch die peri-epithelialen stromalen Bestandteile in den beiden erstgenannten Drüsen nur schwach angefärbt wurden, ist es durchaus denkbar, daß in der letzteren Drüse die Veränderungen im GAG- bzw. Kohlenhydratgehalt in so geringem Maße stattfinden, daß sie sich dem Nachweis mit diesen Färbemethoden entziehen. Deshalb kann man auch annehmen, daß die in dorsaler Prostata und Samenblasendrüse während verschieden langer Perioden nachgewiesenen Tinktionen in den entsprechenden Färbungen nicht ganz dem realen Bild entsprechen. Vielmehr ist anzunehmen, daß die Schwankungen im GAG-Gehalt in der dorsalen Prostata möglicherweise schon früher einsetzen. Um hier zu genaueren Aussagen zu kommen, wäre die Anwendung spezifischerer Methoden erforderlich (Immunhistochemie, Nachweis von Lektinbindungsstellen u. a.).

Problematisch an der postulierten Hypothese ist weiterhin, daß die GAG-Schwankung nur im stromalen Bereich nachgewiesen wurde. Von diesem ist das Epithel jedoch durch die Basalmembran getrennt. Letztere dürfte ein echtes Hindernis bei der Ausbildung von Verbindungen zwischen stromalen GAG und epithelialen Zelloberflächenrezeptoren z. B. bei der Migration darstellen. Inwieweit die Basalmembran selbst, etwa über Substanzen wie Laminin oder Kollagen Typ IV eine vermittelnde Rolle bei

diesen Prozessen übernimmt, bleibt zu klären. Wicha (1984) weist diesbezüglich am Beispiel des Wachstums von Rattenmammapithel auf eine derartige Möglichkeit hin.

Weiter ist für die ventrale Prostata der Ratte bekannt, daß die GAG-Synthese androgensensibel ist (Kofoed et al. 1971). Diese Tatsache wirft eine Reihe weiterer Fragen auf:

Welche Regulationsmechanismen liegen nun den hier aufgezeigten Prozessen zugrunde? Läßt sich durch die zeitlichen Veränderungen der Androgenkonzentration im Serum die Entwicklung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen allein erklären?

Auch bei der Ratte sind natürlich schon praenatal hormonelle Einflüsse wirksam. Wie bei anderen Tierarten können während der fetalen Periode Östrogene, Progesteron, Androgene und Gonadotropine im Serum nachgewiesen werden (Price 1947). Einige dieser Hormone sind zweifelsohne plazentärer oder maternaler Herkunft aber auch die fetalen Gonaden treten schon als endokrine Organe in Aktion: So weisen Price und Ortiz (1965) bzw. Jost (1965) die androgene Aktivität fetaler Rattenhoden ab dem 15. bzw. 16. Trächtigkeitstag nach. Weiterhin ist bei Ratten ab dem 15. Graviditätstag in den fetalen Hoden die $\Delta 5-3\beta$ -Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase nachgewiesen worden (Chieffl 1965). Dieses Enzym ist unter anderem an der Umwandlung von Pregnenolon zu Progesteron, einem der ersten Schritte zur Synthese aller Steroidhormone beteiligt (v. Faber, Haid 1976; Karlson 1980; Isaacs, Coffey 1981). Weitere wichtige Enzyme des Steroidmetabolismus sind um diesen Zeitpunkt inzwischen nachgewiesen (Warren et al. 1973). Dabei steigt der Testosteronspiegel in den fetalen Hoden in der Folge vom 16,5 bis zum 18,5 Tag kontinuierlich auf ein Peak an. Die praenatal einsetzenden Entwicklungsvorgänge lassen sich somit aus dem Anstieg des Androgenspiegels erklären. Die weitere postnatale Entwicklungsrichtung ist damit festgelegt.

Eine sekretorische Aktivität zeigt sich ab dem 13. bis 17. Tag p.p.. Die

Entwicklungsschritte, die zum Sekretionsbeginn hinführen, werden aber auch hormonell gesteuert. Zumindest läßt dies der Hormonstatus in diesem Zeitraum vermuten. Dabei spielen Einflüsse aus zwei Richtungen eine Rolle: Einerseits gelangen auch postnatal bis zum 14. Tag maternale Hormone in effektiven Dosen über die Milch zum Säugling (Price 1947). Andererseits sind es wieder Hormone aus den Leydigzellen der postnatalen und juvenilen Hoden, welche die Differenzierungsvorgänge in den Drüsen begleiten. Postnatal sinkt nämlich der Plasma-Testosteron-Spiegel (Resko et al. 1968) aber auch der Plasma-DHT-Spiegel (Gunta et al. 1974; Corpechot et al. 1981) zunächst auf ein niedriges Niveau. Ab dem 14. Tag, also zum Zeitpunkt der beginnenden Sekretion läßt sich ein leichter Anstieg der testikulären DHT-Konzentration nachweisen (Corpechot et al. 1981). Mit dem 21. Tag nimmt dann die Zahl der Leydigzellen deutlich zu (Clegg 1970). Dieser Zunahme folgt ab dem 28. Tag ein markanter Anstieg an testikulärem Testosteron und DHT (Corpechot et al. 1981). Parallel dazu steigt ab etwa dem 26. Tag der Plasma-Testosteron- bzw. der Plasma-DHT-Spiegel steil an (Gunta et al. 1974). Doch schon bevor diese Hormonkonzentration im Serum ansteigt (also während der Differenzierungszeit der Drüsen) ist die Konzentration an Testosteron bzw. DHT in der Prostata wesentlich höher (Corpechot et al. 1981). Möglicherweise ist dieser hohe lokale Gewebsgehalt an Androgenen für die Differenzierungsvorgänge verantwortlich. Ein Anstieg der Androgeninkretion während der 2. Lebenswoche, wie ihn Flickinger (1971) vermutet, läßt sich aus den diesbezüglichen Daten der Literatur nicht erkennen.

In der Entwicklung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen der Ratte ist weiterhin das zeitliche Zusammentreffen des Anstiegs an Plasma-Androgenen und das Auftreten von zellulären Ablösungsvorgängen in den Drüsen auffällig. Ob der Androgenanstieg diesen Effekt nach sich zieht, bleibt offen. Wie aber Untersuchungen von Zondek und Zondek (1973)

zeigen, werden die beim Menschen während der Fetalperiode entstehenden desquamativen Veränderungen in Verbindung mit squamöser Metaplasie durch Änderungen im Androgen-Östrogen-Verhältnis hervorgerufen. Beim Menschen gelangen maternale Östrogene diaplazentar zum Fetus. Ein gleichzeitig weiterhin vorhandener Mindestspiegel an Androgenen ist Voraussetzung für die Verhinderung einer überschießenden squamösen Metaplasie. Bei der Ratte besteht die Möglichkeit, daß es auf dem Wege der vermehrten Androgenbildung auch zu einem Anstieg an Östrogenen kommt. Denn Testosteron stellt in der Östrogenbiosynthese eine Vorstufe von Östradiol dar (v. Faber, Haid 1976). Gegen die Wirksamkeit von Östrogenen spricht aber das Fehlen einer squamösen Metaplasie.

Die im Stroma beobachteten Veränderungen im Zusammenhang mit den dargelegten, in der Literatur beschriebenen hormonellen Einflüssen sprechen, wie schon eingangs erwähnt (2.4.2.) für ein Zusammenwirken von Stroma und Endokrinium während der Entwicklung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen. Welcher Einfluß nun letztlich ausschlaggebend ist, bzw. ob eine Bewertung dieser Art überhaupt sinnvoll ist, müssen künftige Untersuchungen klären.

6. Zusammenfassung:

An 40 Wistarratten im Alter zwischen einem und 38 Tagen wurde die postnatale Entwicklung der Drüsenkörper von dorsaler Prostata, Koagulations- und Samenblasendrüse licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Die Entwicklung der Ausführungsgänge wurde nur lichtmikroskopisch verfolgt. Die Ergebnisse können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

Dorsale Prostata:

Bei der Entwicklung der dorsalen Prostata lassen sich am 1. Lebenstag mehrere solide, epitheliale Stränge nachweisen. Ab dem 5. bis 7. Tag kommt es in den Sprossen zur Ausbildung kleiner Lumina. In dieser Zeit zeigen die Epithelzellen noch alle Merkmale von undifferenzierten Zellen. Auch die periepithelialen Stromazellen sind nur gering entwickelt. Ab dem 10. Tag sind sie schon zu Fibroblasten und glatten Muskelzellen differenziert. 12 Tage nach der Geburt setzt dann die Sekretion ein. Zu diesem Zeitpunkt sind das raue endoplasmatische Retikulum und der Golgiapparat der Epithelzellen deutlich weiterentwickelt. Im weiteren (ab dem 19. bzw. 26. Tag) können Veränderungen im Sekretionsmodus verfolgt werden. Die Drüse wächst bis zum 24. Tag weiter. Ab dem 24. Tag sinkt dann die epitheliale Mitoserate deutlich ab. Vom 24. bis 26. Tag an treten intraluminal, bis zum 38. Tag immer weiter in ihrer Zahl abnehmend, Zellen auf.

Koagulationsdrüse:

Ab dem 1. Tag der postnatalen Entwicklung der Koagulationsdrüse kommt es zur weiteren Aussprossung von Epithelzellsträngen. Die Epithelzellen haben während der Frühphase (2. bis 7. Tag) noch ein undifferenziertes Aussehen. Einige der periepithelialen Mesenchymzellen weisen schon am 2. Tag viele Charakteristika von Fibroblasten auf. Glatte Muskelzellen

sind eindeutig erst am 12. Lebenstag differenziert. Zwischen 10. und 17. Tag kommt es zur Kanalisierung und Ausbildung der zellulären Polarität im Epithel. Zum Zeitpunkt des Sekretionsbeginns am 17. Tag haben sich das raue endoplasmatische Retikulum und der Golgiapparat in den Drüsenzellen stark weiter entwickelt. Intraluminale "Blebs" sind ein Merkmal für einen apokrinen Sekretionstyp. Bis zum 26. Tag wächst die Drüse noch weiter. Ab dem 26. Tag sinkt die epitheliale Mitoserate deutlich ab. Auch in der Koagulationsdrüse zeigen sich ab dem 26. Tag intraluminale Zellen.

Samenblasendrüse:

Der epitheliale Anteil der Samenblasendrüse besteht am 1. Tag aus einem soliden Strang. Dieser wird ab dem 2. Tag schon in weiten Bereichen kanalisiert. Dieser Strang entläßt weiter zahlreiche Seitensprosse, wobei auch diese allmählich bis zum 15. Tag kanalisiert werden. Die Feinstruktur der Epithelzellen am 1. und 5. Tag entspricht in etwa derjenigen von dorsaler Prostata und Koagulationsdrüse während der Frühphase ihrer Entwicklung. Ab dem 11. Tag sind sie überwiegend polar differenziert. Auch die periepithelialen Stromazellen sind zwischen 5. und 12. Tag differenziert. Am 17. Tag setzt die rein ekkrine Sekretion ein. Zu diesem Zeitpunkt ist der Golgiapparat der Epithelzellen gut entwickelt. Das raue endoplasmatische Retikulum ist noch relativ schwach entwickelt. Das Drüsenwachstum setzt sich bis zum 24. Tag fort. Die endgültige Ausgestaltung des rauen endoplasmatischen Retikulums der Epithelzellen erfolgt erst am 38. Tag. Degenerierende intraluminale Zellen treten schon ab dem 24. Tag auf.

Ausführungsgangsystem:

Die Entwicklung der Ausführungsgangsysteme besteht aus folgenden, bei den verschiedenen Drüsen übereinstimmenden Schritten:

- Differenzierung der Gangstruktur mit Verdichtung des stromalen Mantels
- Differenzierung der bindegewebigen und muskulären Wandanteile,
- Verstärkung des fibromuskulären Mantels,
- Kanalisierung und Änderung der Epithelschichtung.

Summary:**Histological, histochemical and finestructural investigation of the postnatal development of the dorsal prostate, coagulating gland and seminal vesicle of the male albino rat****(*Mus rattus norvegicus albinus*)**

The postnatal development of the dorsal prostate, coagulating gland, and seminal vesicle of 40 Wistar-rats was investigated by light- and electronmicroscopical techniques from the 1st to the 38th day p.p.. The development of their ducts was only studied by lightmicroscopy. The results can be summarized as follows:

Dorsal prostate:

On day 1 p.p. the dorsal prostate consists of several solid cords of epithelial cells. First small lumina are found from day 5 to 7 of postnatal development. The epithelial cells appear undifferentiated. The peri-epithelial stromal cells are also poorly developed. On day 10, their differentiation to fibroblasts and smooth muscle cells has taken place. 12 days after birth secretion begins. At this time the differentiation of granular endoplasmic reticulum and the Golgi apparatus has progressed. From the 19th, respectively the 26th day the mode of secretion changes. The growth of the gland continues until the 24th day of postnatal life. From the 24th day on the rate of mitosis in the epithelium decreases distinctly. Between the 24th and 26th day, up to the 38th day, cells appear intraluminally.

Coagulating gland:

From the 1st day on of the postnatal development of the coagulating gland, cords of epithelial cells continue to grow out. During the early phase (2nd up to the 7th day) the epithelial cells appear undifferentiated. Some of the periepithelial mesenchymal cells on the 2nd day already show characteristics of fibroblasts. Smooth muscle cells cannot be distinguished before the 12th day p.p.. Development of lumina and cellular

polarity of the epithelium already takes place between the 10th and 17th day. When secretion starts on day 17, the granular endoplasmic reticulum and the Golgi apparatus of the glandular epithelial cells are already markedly developed. Intraluminal blebs as a sign of an apocrine secretion are seen. Until the 26th day the gland continues to grow. From the 26th day on the rate of mitosis in the epithelium decreases significantly. In the coagulating gland too, there appear degenerating intraluminal cells from the 26th day on.

Seminal vesicle:

The epithelium of the seminal vesicle at the 1st day consists of a central solid cord which develops a lumen from the 2nd day onwards. From this cord, numerous side branches arise which are canalized until the 15th day. The ultrastructure of the epithelial cells from the 1st to 5th day corresponds to that of the epithelial cells of the dorsal prostate and the coagulating gland during the early phase of development. From the 11th day on most of the epithelial cells show polar differentiation. The periepithelial stromal cells differentiate between the 5th and 12th day. On day 17 secretion starts. The mode of secretion is eccrine. At this time the Golgi apparatus is well developed. Glandular growth continues up to the 24th day. The final differentiation of the granular endoplasmic reticulum takes place on day 38. Degenerating intraluminal cells also in this gland appear on the 24th day.

Ductular system:

The development of the ductular system in the different glands consists of the same steps:

- Differentiation of the structure of the duct and condensation of the stromal coat,
- Differentiation of fibromuscular parts of the wall,
- Thickening of the fibromuscular coat,
- Canalization and change of the epithelial stratification.

7. Literaturverzeichnis

- 1 AKUTSU, S., 1903: Mikroskopische Untersuchungen der Sekretionsvorgänge in den Samenblasen. Arch. f. d. ges. Physiologie, 96: 555-571
- 2 AMSELGRUBER, W., SINOWATZ, F., 1986: Zur selektiven Darstellung der Basalmembran in der Rattenniere (in Druck). 81. Verh. Anat. Ges.
- 3 AUMÜLLER, G., 1979: Prostate gland and seminal vesicles: 37-38, 54-67, 186-189. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Band 7, Teil 6. Hrsg.: Oksche, A., Vollrath, L.; Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- 4 AUMÜLLER, G., 1983: Morphologic and endocrine aspects of prostatic function. The Prostate, 4: 195-214
- 5 AUMÜLLER, G., HEYNS, W., 1981: Immunocytochemistry of PBP in the rat ventral prostate. In: The prostatic cell: structure and function, 75 A: 409-416. Hrsg.: Murphy, G. P., Sandberg, A. A., Karr, J. P.; Liss, New York
- 6 BRANDES, D., 1974: Fine structure and cytochemistry of male sex accessory organs. In: Male accessory sex organs, structure and function: 18-44. Hrsg.: Brandes, D.; Academic Press, New York, San Francisco, London
- 7 BRANDES, D., GROTH, D. P., 1961: The fine structure of the rat prostatic complex. Exp. Cell. Res., 23: 159-175
- 8 BUCHER, O., 1985: Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen: 69, 387. 10. Auflage; Huber, Bern, Stuttgart, Wien
- 9 BURCK, H.-C., 1982: Histologische Technik. 5. Auflage. Thieme, Stuttgart, New York

- 10 CHIASSON, R. B., 1958: Laboratory anatomy of the white rat: 37-38. W. M. C. Brown Co., Dubuque
- 11 CHIEFFI, G., 1965: Onset of steroidogenesis in the vertebrate embryonic gonads. In: Organogenesis: 653-671. Hrsg.: De Haan, R. L., Ursprung, H.; Holt, Rinehart, Winston, New York
- 12 CHUNG, L. W. K., ANDERSON, N. G., BLAKE, L., NEUBAUER, G., CUNHA, R., THOMPSON, T. C., ROCCO, A. K., 1983: Tissue interactions in prostate development: Role of sex steroids. In: The prostatic cell: structure and function, 75 A: 177-203. Hrsg.: Murphy, G. P., Sandberg, A. A., Karr, J. P.; Liss, New York
- 13 CHUNG, L. W. K., CUNHA, G. R., 1983: Stromal-epithelial interactions II: regulation of prostatic growth by embryonic urogenital sinus mesenchyme. The Prostate, 4: 503-511
- 14 CHUNG, L. W. K., FERLAND-RAYMOND, G., 1975: Differences among rat sex accessory glands in their neonatal androgen dependency. Endocrinol., 97 (1): 145-153
- 15 CHUNG, L. W. K., MC FADDEN, D. K., 1980: Sex steroids imprinting and prostatic growth. Invest. Urol., 17 (4): 337-342
- 16 CLEGG, E. J., 1959: Postnatal changes in the histology of the seminal vesicle and coagulating gland in the rat. J. Anat., 93: 361-367
- 17 CLEGG, E. J., 1966: Pubertal growth in the Leydig cells and accessory reproductive organs of the rat. J. Anat., 100: 369-379
- 18 CLEGG, E. J., 1970: Growth and maturation of the seminal vesicle in the albino rat. Advances in Andrology, 1: 153-157

- 19 CORPECHOT, C.,
BAULIEU, E.-E., ROBEL,
P., 1981: Testosterone, dihydrotestosterone and androstane-
diols in plasma, testes and prostates of rats during
development. *Acta Endocrinol.*, 96: 127-135

- 20 CUNHA, G. R., 1984: Androgenic effects upon prostatic epithelium are
mediated via trophic influences from stroma. In: *New
approaches to the study of BPH*, 145: 81-102. Hrsg.:
Kimball, F. A., Buhl, A. E., Carter, D. B.; Liss, New York

- 21 CUNHA, G. R., CHUNG, L.
W. K., SHANNON, J. M.,
1980: Stromal-epithelial interactions in sex differen-
tiation. *Biol. Reprod.*, 22: 19-42

- 22 DAHL, E., KJAERHEIM,
A., TVETER, K. J., 1973: The ultrastructure of the accessory sex organs of
the male rat. *Z. Zellforsch.*, 137: 345-359

- 23 DAHNKE, H. G., 1970: Die postnatale Entwicklung des Vesikulardrüsen-
epithels von Ratten. *Cytobiol.*, 2 (3): 445-456

- 24 DAHNKE, H.-G.,
Mosebach, K.-O., 1970: Kombinierte elektronenmikroskopische und bio-
chemische Untersuchungen über den Einfluß von
Testosteron auf das Vesikulardrüsenepithel junger
Ratten. *Acta Endocrinol.*, 64: 519-530

- 25 DE CLERK, D. P., 1983: The glycosaminoglycans of normal and hyperplastic
prostate. *The Prostate* 4: 73-81

- 26 DE CLERK, D. P., HUMAN,
H. J., 1985: Fluctuations in prostatic glycosaminoglycans during
fetal and prepubertal growth. *The Prostate*, 6 (2):
169-176

- 27 DESJARDINS, C., JONES,
R. A., 1970: Differential sensitivity of rat accessory- sex- tis-
sues to androgen following neonatal castration or
androgen-treatment. *Anat. Rec.*, 166: 299

- 28** DHOM, G., STÄDTLER, F., Männliche Geschlechtsorgane. In: Spezielle Pathologie: 553-579. 7. Auflage. Hrsg.: Grundmann, E.; Urban & Schwarzenberg, München 1986:
- 29** DISSELHORST, R., 1897: Die accessorischen Geschlechtsdrüsen der Wirbeltiere: 131-134. J. F. Bergmann, Wiesbaden
- 30** DRAGO, J. R., IKEDA, R. The Nb rat: Prostatic adeno-carcinoma model. Invest. M., MAURER, R. E., Urol., 16 (5): 353-359
GOLDMAN, L. B., TESLUK, H., 1979:
- 31** DUNNING, W. F., 1963: Prostate cancer in the rat. Nat. Canc. Inst. Monograph, 13: 351-369
- 32** FAWCETT, D. W., 1973: Atlas zur Elektronenmikroskopie der Zelle: 8, 26, 135; Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien
- 33** FLICKINGER, C. J., 1969: The pattern of growth of the Golgi complex during the fetal and postnatal development of the rat epididymis. J. Ultrastruct. Res., 27: 344-360
- 34** FLICKINGER, C. J., 1970: The fine structure and development of the seminal vesicles and prostate in the fetal rat. Z. Zellforsch., 109: 1-14
- 35** FLICKINGER, C. J., 1971: Ultrastructural observations on the postnatal development of the rat prostate. Z. Zellforsch., 113: 157-173
- 36** FLICKINGER, C. J., 1972: The fine structure of the interstitial tissue of the rat prostate. Am. J. Anat., 134: 107-126

- 37 FLICKINGER, C. J., 1974 Fine structural aspects of cytodifferentiation. In: a: Male accessory sex organs, structure and function: 115-130. Hrsg.: Brandes, D.; Academic Press, New York, San Francisco, London
- 38 FLICKINGER, C. J., 1974 Synthesis, intracellular transport, and release of b: secretory proteins in the seminal vesicle of the rat, as studied by electron microscope radio autography. Anat. Rec., 180: 407-426
- 39 FRALEY, E. E., PAULSON, D. F., 1974: Experimental carcinogenesis of the prostate. In: Male accessory sex organs, structure and function: 383-396. Hrsg.: Brandes, D.; Academic Press, New York, San Francisco, London
- 40 FRANKS, L. M., 1967: Normal and pathological anatomy and histology of the genital tract of rats and mice. In: Pathology of laboratory rats and mice: 469-479. Hrsg.: Cotchin, E., Roe, F. J.; Blackwell Scientific Publications, Oxford, Edinburgh
- 41 GABE, M., 1976: Histological techniques: 62-63. Masson, Paris, New York, Milan; Springer, New York, Heidelberg, Berlin
- 42 GARNICK, M. B., PROUT, G. R., CANELLOS, G. P., 1981: Cancer of the prostate. In: Cancer Medicine: 1912-1934. 2. Auflage. Hrsg.: Holland, J. F., Frei, E.; Lea & Febiger, Philadelphia
- 43 GORGAS, K., ZAAR, K., 1984: Peroxisomes in sebaceous glands III. Morphological similarities of peroxisomes with smooth endoplasmic reticulum and golgi stacks in the circumanal gland of the dog. Anat. Embryol., 169: 9-20
- 44 GOSPODAROWICZ, D., FUJII, D. K., GIGUERE, L., SAVION, N., TAUBER, J.-P., VLODAVSKY, I., 1981: The role of the basal lamina in cell attachment, proliferation and differentiation; Tumor cells versus normal cells. In: The prostatic cell: structure and function, 75 A: 95-132. Hrsg.: Murphy, G. P., Sandberg, A. A., Karr, J. P.; Liss, New York
- 45 GREENE, E. C., 1959: Anatomy of the rat: 91 f. The American Philosophic Society, Philadelphia; Hafner Co., New York

- 46 GRIFFITHS, K., BOYNS, A. R., PIERREPOINT, C., PEELING, W. B., 1974: Synthetic oestrogens and the prostate. In: Normal and abnormal growth of the prostate: 417-430. Hrsg.: Goland, M.; Thomas, Springfield
- 47 GROSS, J., 1981: An essay on biological degradation of collagen. In: Cell Biology of Extracellular Matrix: 217-257. Hrsg.: Hay, E. D.; Plenum Press, New York, London
- 48 GUNN, S. A., GOULD, T. C., 1957: A correlative anatomical and functional study of the dorsolateral prostate of the rat. Anat. Rec., 128: 41-53
- 49 GUNTA, D., ZARZYCKI, J., RAYER, K., 1975: Plasma testosterone and dihydrotestosterone in male rats during sexual maturation and following orchidectomy and experimental bilateral cryptorchism. Steroids, 25 (1): 33-41
- 50 HAGEMANN, E., 1960: Ratte und Maus. Versuchstiere in der Forschung: 115. W. de Gruyter & Co., Berlin
- 51 HASCALL, V. C., HASCALL, G. K., 1981: Proteoglycans. In: Cell Biology of Extracellular Matrix: 39-63. Hrsg.: Hay, E. D.; Plenum Press, New York, London
- 52 HAY, E. D., 1981: Collagen and embryonic development. In: Cell Biology of Extracellular Matrix: 379-409. Hrsg.: Hay, E. D.; Plenum Press, New York, London
- 53 HAY, E. D., 1982: Interaction of embryonic cell surface and cytoskeleton with extracellularmatrix. Am. J. Anat., 165: 1-12
- 54 HEBEL, R., STROMBERG, M. W., 1986: Anatomy and embryology of the laboratory rat: 74-76. Bio Med, Wörthsee

- 55 HENNINGSEN, B., 1963: Über die Entwicklung und Chemodifferenzierung der Glandula vesiculosa und der Koagulationsdrüse der Ratte unter normalen und experimentellen Bedingungen. *Z. Zellforsch.*, 59: 405-442
- 56 HEYNS, W., PEETERS, A., MOUS, J., BOSSYNS, D., ROMBAUTS, W., DE MOOR, P., 1981: PBP and its hormonal regulation. In: *The prostatic cell: structure and function*, 75 A: 339-350. Hrsg.: Murphy, G. P., Sandberg, A. A., Karr, J. P.; Liss, New York
- 57 HÖFER, W., 1971: Zur makroskopischen und mikroskopischen Anatomie des Genitaltrakts der männlichen Albinratte (*Mus rattus norvegicus albinos*). *Vet. Med. Diss*, München
- 58 HYNES, R. O., 1981: Fibronectin and its relation to cellular structure and behavior. In: *Cell Biology of Extracellular Matrix*: 295-333. Hrsg.: Hay, E. D.; Plenum Press, New York, London
- 59 ISAACS, J. T., COFFEY, D. S., 1981: Androgen metabolism in the prostate: New concepts related to normal and abnormal growth. In: *Anti-hormone, Bedeutung in der Urologie*: 3-20. Hrsg.: Bartsch, G., Jacobi, G. H.; Zuckschwerdt, München
- 60 ISAACS, J. T., BARRACK, E. R., ISAACS, W. B., COFFEY, D. S., 1981: The relationship of cellular structure and function. The matrix system. In: *The prostatic cell: structure and function*, 75 A: 1-24. Hrsg.: Murphy, G. P., Sandberg, A. A., Karr, J. P.; Liss, New York
- 61 JESIK, C. J., HOLLAND, J. M., LEE, C., 1982: Anatomic and histologic study of the rat prostate. *The Prostate*, 3: 81-97
- 62 JOST, A., 1965: Gonadal hormones in the sex differentiation of the mammalian fetus. In: *Organogenesis*: 611-628. Hrsg.: De Haan, R. L., Ursprung, H.; Holt, Rinehart, Winston, New York
- 63 JUNG, S., 1962: Grundlagen für die Zucht und Haltung der wichtigsten Versuchstiere: 197-199. Gustav-Fischer, Stuttgart

- 64 JUNG-TESTAS, I., GROVER, M.-T., BRUNER-LORANT, J., HECHTER, O., BAULIEU, E.-E., ROBEL, P., 1981: Androgen and estrogen receptors in rat ventral prostatic epithelium and stroma. *Endocrinol.*, 109 (4): 1287-1289
- 65 KARLSON, P., 1980: Steroidhormone. In: *Kurzes Lehrbuch der Biochemie*: 233-236; Thieme, Stuttgart, New York
- 66 KIRCHHEIM, D., BRANDES, D., BACON, R. L., 1974: Fine structure and cytochemistry of human prostatic carcinoma. In: *Male accessory sex organs, structure and function*: 397-404. Hrsg.: Brandes, D.; Academic Press, New York, San Francisco, London
- 67 KJAERHEIM, A., DAHL, E., TVETER, M. D., 1974: The ultrastructure of the accessory sex organs of the male rat: 8. Effects of estrogen on the prostate. *Lab. Invest.*, 31: 391-403
- 68 KOFOED, J. A., HOUSSAY, A. B., TOCCI, A. A., CURBELO, H. M., GAMPER, C. H., 1971: Effects of testosterone on glycosaminoglycans of the prostate, seminal vesicles and salivary glands of the rat. *J. Endocrinol.*, 51: 465-471
- 69 KRSTIC, R. V., 1976: *Ultrastruktur der Säugetierzelle*: 124, 212; Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- 70 LASNITZKI, I., MIZUNO, T., 1979: The role of the mesenchyme in the induction of the rat prostate gland by androgens in organ culture. *J. Endocrinol.*, 82 (1): 171-178
- 71 LEESON, T. S., LEESON, C. R., 1964: An electron microscope study of the postnatal development of the ductus epididymidis in the rat. *Anat. Anz.*, 114: 168-180
- 72 LIMANOWSKI, A., MISKOWIAK, B., 1970: The effect of large doses of testosteronepropionate on some histochemical reactions in seminal vesicle in the rat. *Fol. Histochem. et Cytochem.*, 8 (4): 389-402

- 73 MC NEAL, J. E., 1981: The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*, 2: 35-49
- 74 MELAMPY, R. M., CAVAZOS, L. F., 1953: Effects of testosterone propionate on histochemical reactions of rat seminal vesicle. *Endocrinol.*, 52: 173-187
- 75 MICHEL, G., 1977: Kompendium der Embryologie der Haustiere: 41. Gustav-Fischer, Stuttgart, New York
- 76 MOORE, C. R., PRICE, D., GALLAGHER, T. F., 1930: Rat-prostate cytology as a testis-hormone indicator and the prevention of castration changes by testis-extract injections. *Am. J. Anat.*, 45 (1): 71-98
- 77 MÜNTZING, J., 1981: Collagen synthesis and breakdown in the rat ventral prostate. In: *The prostatic cell: structure and function*, 75 A: 137-144. Hrsg.: Murphy, G. P., Sandberg, A. A., Kerr, J. P.; Liss, New York
- 78 MÜNTZING, J., LILJEKVIST, J., MURPHY, G. P., 1979: Chalcones and stroma as possible growth limiting factors in the rat ventral prostate. *Invest. Urol.*, 16 (5): 399-402
- 79 MÜNTZING, J., MURPHY, G. P., 1977: Study on the growth limiting mechanism in the rat ventral prostate. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 154: 131-136
- 80 MURAKAMI, M., GOHARA, S., NONAKA, M., 1970: Intramitochondrial band-like structures in the epithelial cells of the rat seminal vesicle. *Kurume Med. J.*, 17: 49-53
- 81 NEUMANN, F., 1981: Antiandrogens pharmacology. In: *Antihormone, Bedeutung in der Urologie*: 90-115: Hrsg.: Altwein, J. G., Bartsch, G., Jacobi, G. H.; Zuckschwerdt, München

- 82 NEUMANN, F., v. BERSWORDT-WALLRABE R., RICHTER, K.-D., SENGE, TH., 1974: The action of cyproterone acetate on the prostate and heterotransplanted human prostatic adenoma. In: Normal and abnormal growth of the prostate: 395-416. Hrsg.: Goland, M.; Thomas, Springfield
- 83 OLDS, R. J., OLDS, J. R., 1984: FarbAtlas der Anatomie der Ratte: 20-61. Schober, Hengersberg
- 84 PETERSEN, O. V. C. E., 1907: Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Samenblasendrüse des Menschen und einiger Säugetiere. Anat. Hefte I. Abt., 103: 239-362
- 85 POUSETTE, A., BJÖRG, P., CARLSTRÖM, K., FORSGREN, B., HÖGBERG, B., GUSTAVSSON, J.-A., 1981: Influence of prostatic secretion protein on uptake of androgen receptor complex in prostatic cell nuclei. The Prostate, 2: 23-33
- 86 PRICE, D., 1937: Normal development of the prostate and seminal vesicles of the rat with a study of experimental postnatal modifications. Am. J. Anat., 60 (1): 79-127
- 87 PRICE, D., 1947: An analysis of the factors influencing growth and development of the mammalian reproductive tract. Phys. Zool., 20 (3): 214-238
- 88 PRICE, D., 1963: Comparative aspects of development and structure in the prostate. Nat. Canc. Inst. Monograph, 12: 1-27
- 89 PRICE, D., PANNABECKER, R., 1959: Comparative responsiveness of homologous sex ducts and accessory glands of fetal rats in culture. Arch. Anat. micr. morph. exp., 48: 223-244
- 90 PRICE, D., WILLIAMS-ASHMAN, H. G., 1961: The accessory reproductive glands of mammals. In: Sex and internal secretions: 366-435. Hrsg.: Young, W. C.; The Williams & Wilkins Co., Baltimore

- 91 PRICE, D., ORTIZ, E., 1965: The role of the fetal androgen in sex differentiation in mammals. In: Organogenesis: 629-652. Hrsg.: De Haan, R. L., Ursprung, H.; Holt, Rinehart, Winston, New York
- 92 RAUTHER, M., 1904: Über den Genitalapparat einiger Nager und Insektivoren, insbesondere die akzessorischen Genitaldrüsen derselben. Jenaische Zeitsch. f. Naturw., 38: 377-472
- 93 RESKO, J. A., FEDER, H. H., GOG, R. W., 1968: Androgen concentrations in plasma and testis of developing rats. J. Endocrinol., 40: 486-491
- 94 REYNOLDS, E. S., 1963: The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. J. Cell. Biol., 17: 208-211
- 95 ROBEL, P., ROY, A. K., LEVY, C., BAULIEU, E. E., 1974: Metabolism of androgens in rat prostatic tissue: superfusion and tissue culture. In: Normal and abnormal growth of the prostate: 144-155. Hrsg.: Goland, M.; Thomas, Springfield
- 96 ROMEIS, B., 1968: Mikroskopische Technik. 16. Auflage. Oldenbourg, München, Wien
- 97 ROWETT, H. G. Q., 1960: The rat as a small mammal: 54-55. John Murray, London
- 98 RUBINSTEIN, H. S., 1944: The response of the male albino rat to the intra-peritoneal administration of testosterone propionate. J. Urol., 51: 88-91
- 99 SCHMIDT, H., v. ROTTECK, G., VOIGT, K. D., 1970: Effects of androgens on nucleic acids, protein and enzyme-activities in male rat accessory sex organs. Steroidologia, 1.2: 94-104

- 100** SCHRODT, G. R., 1961: The fine structure of the lateral lobe of the rat prostate gland. *J. Ultrastructure Res.*, 5: 485-496
- 101** SCHWARTZ, J. H., 1985: Stofftransport in Nervenzellen. In: *Gehirn und Nervensystem: 33-44. Spektrum der Wissenschaft*, Heidelberg
- 102** SEITZ, J., 1984: Glycosaminoglycane und Glycoproteine in der menschlichen Prostata. (Histochemische, biochemische und immuncytochemische Untersuchungen). 78. Verh. Anat. Ges.: 323-324
- 103** SEITZ, J., AUMÜLLER, G., BOHE, J. P., DAMMSHÄUSER, I., 1984: Postnatale Chemodifferenzierung der ventralen Rat-tenprostata. 78. Verh. Anat. Ges.: 325-326
- 104** SENGE, TH., RICHTER, K.-D., TUNN, U. W., NEUMANN, F., SCHULZE, H., 1981: Antiöstrogene und menschliche BPH. Klinische und experimentelle Beobachtungen. In: *Antihormone, Bedeutung in der Urologie: 119-125. Hrsg.: Altwein, J. E., Bartsch, G., Jacobi, G. H.; Zuckschwerdt, München*
- 105** SMITH, E. M., CALHOUN, M. L., 1968: The microscopic anatomy of the white rat: 111-119. The IOWA State University Press, Ames
- 106** SMOLEV, J. K., COFFEY, D. S., SCOTT, W. W., 1977: Experimental models for the study of prostatic adenocarcinoma. *J. Urol.*, 118: 216-220
- 107** THOMPSON, S. A., ROWLEY, D. R., HEIDGER, P. M., 1979: Effects of estrogen upon the fine structure of epithelium and stroma in the rat ventral prostate. *Invest. Urol.*, 17 (1): 83-89
- 108** TIMMS, B. G., CHANDLER, J. A., SINOWATZ, F., 1976: The ultrastructure of basal cells of rat and dog prostate. *Cell. Tiss. Res.*, 173: 543-554

- 109 TOOLE, B. P., 1981: Glycosaminoglycans in morphogenesis. In: Cell Biology of Extracellular Matrix: 259-293. Hrsg.: Hay, E. D.; Plenum Press, New York, London
- 110 TRUMP, B. F., BARRY, M. H., PHELPS, P. C., 1981: The role of the cytoskeleton and related components in normal and neoplastic prostatic epithelium. In: The prostatic cell: structure and function, 75 A: 25-53. Hrsg.: Murphy, G. P., Sandberg, A. A., Karr, J. P.; Liss, New York
- 111 TVETER, K. J., DAHL, E., KJAERHEIM, A., 1974: Ultrastructural changes induced by cyproterone acetate in the rat prostate. In: Normal and abnormal growth of the prostate: 658-663. Hrsg.: Goland, M.; Thomas, Springfield
- 112 v. FABER, H., HAID, H., 1976: Biosynthese und Abbau der Androgene. In: Endokrinologie: 72-74; Ulmer, Stuttgart
- 113 WALKER, G., 1910: A special function discovered in a glandular structure hitherto supposed to form a part of the prostate gland in rats and guinea-pigs. Johns Hopkins Hosp. Bull., 21: 182-185
- 114 WALSH, P. C., GITTES, R. F., 1970: Inhibition of extratesticular stimuli to prostatic growth in the castrate rat by antiandrogens. Endocrinol., 87: 624-627
- 115 WARREN, D. W., HALTMEYER, G. C., EIK-NES, K. B., 1973: Testosterone in the fetal rat testis. Biol. Reprod., 8: 560-565
- 116 WELLS, L. J., CAVANAUGH, M. W., MAXWELL, E. L., 1954: Genital abnormalities in castrated fetal rats and their prevention by means of testosterone propionate. Anat. Rec., 118: 109-133
- 117 WHEATER, P. R., BURKITT, H. G., DANIELS, V. G., 1979: Funktionelle Histologie. Lehrbuch und Atlas: 60; Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore

- 118** WICHA, N. S., 1984: Interaction of rat mammary epithelium with extra-cellular matrix components. In: *New approaches to the study of BPH*, 145: 129-142. Hrsg.: Kimball, F. A., Buhl, A. E., Carter, D. B.; Liss, New York
- 119** WIESNER, B. P., 1934: The postnatal development of the genital organs in the albino rat. *J. Gynecol. Obstet.*, 41: 867-922
- 120** WINZLER, R. J., 1970: Carbohydrates in cell surfaces. *Int. Rev. Cytology*, 23: 77-125
- 121** YAMADA, K. M., 1981: Fibronectin and other structural proteins. In: *Cell Biology of Extracellular Matrix*: 95-113. Hrsg.: Hay, E. D.; Plenum Press, New York, London
- 122** ZONDEK, T., ZONDEK, L. H., 1973: The fetal and neonatal prostate. In: *Normal and abnormal growth of the prostate*: 5-28. Hrsg.: Goland, M.; Thomas, Springfield

8. ANHANG

Abb. 1 - 24: Lichtmikroskopische Aufnahmen

Abb. 25 - 33: Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Tab. 1: Dorsale Prostata, Epithelzellhöhe,
Alveolardurchmesser

Tab. 2: Koagulationsdrüse, Epithelzellhöhe,
Alveolardurchmesser

Tab. 3: Samenblasendrüse, Epithelzellhöhe

Tab. 4: Zeitlicher Verlauf der Anfärbbarkeit
des Drüsensekrets

Im Text verwendete Abkürzungen

Abb. 1 – 24: Lichtmikroskopische Aufnahmen

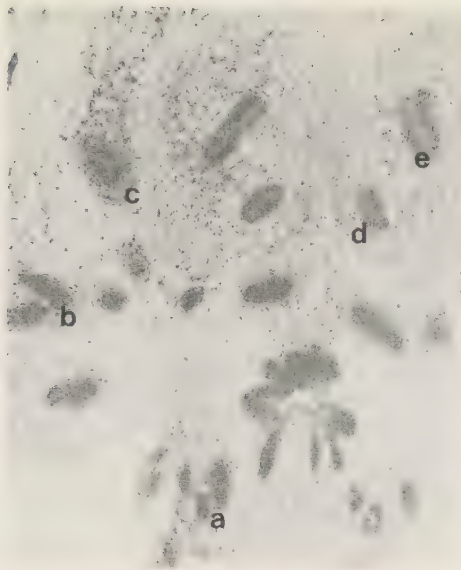


Abb.1: Ratte, 1. Tag. Semidünnschnitt (x 102,4). Übersicht Urogenitaltrakt: Knospen der ventralen (a), lateralen (b), dorsalen Prostata (c); Ductus deferens (d), Gld. vesicularis (e)

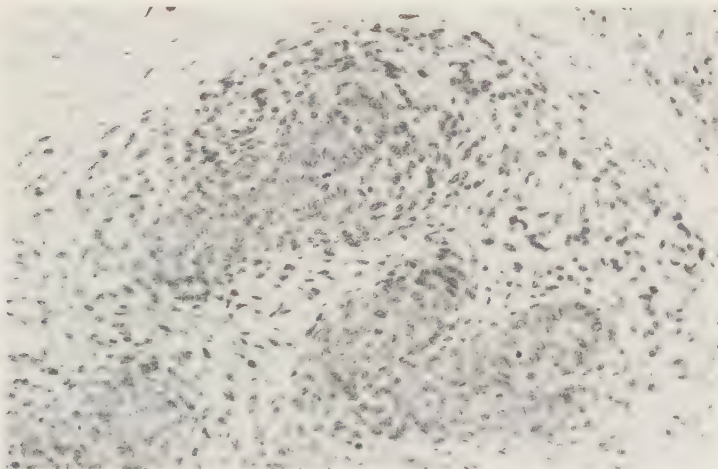


Abb.2: Ratte, 4. Tag. PAS-Reaktion (x 320,0). Dorsale Prostata, epitheliale Sprosse in dichotomer Teilung

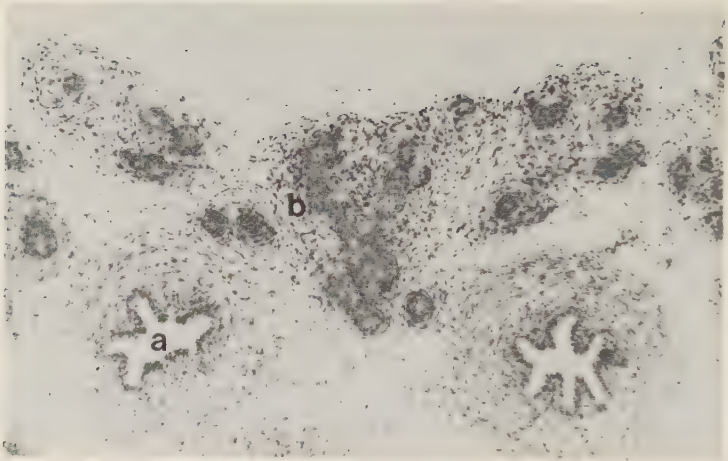


Abb.3: Ratte, 7. Tag. Masson-Goldner-Färbung (x128,0). Querschnitt durch Gl. vesiculare (a) und dorsale Prostata (b). Beginnende Lobulierung der dorsalen Prostata

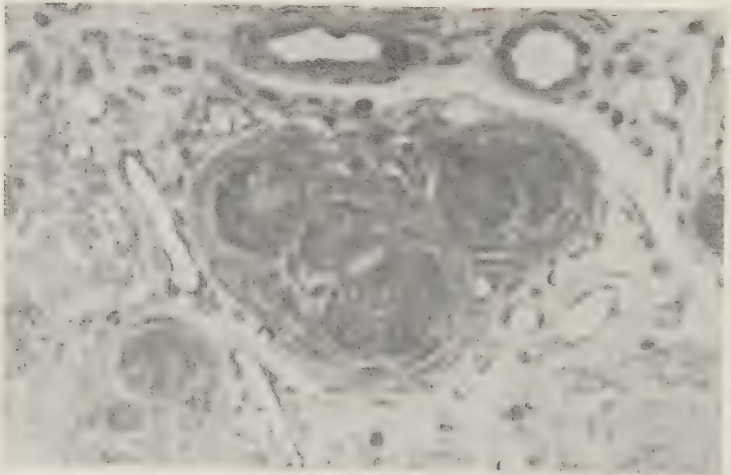


Abb.4: Ratte, 11. Tag. Semidünnschnitt (x 512,0). Dorsale Prostata, alveoläre Knospen: Kerne rücken nach basal

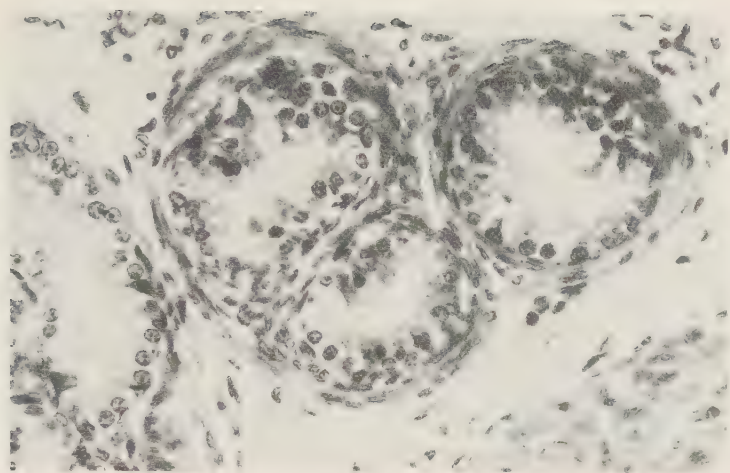


Abb.5: Ratte, 17. Tag. Masson-Goldner-Färbung (x 512,0). Dorsale Prostata, Alveolen: Papilläre Vorwölbungen des Epithels

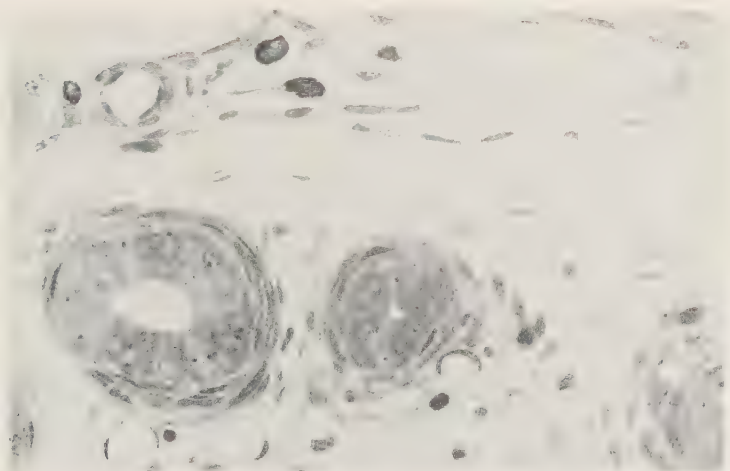


Abb.6: Ratte, 13. Tag. Semidünnschnitte (x 640,0). Dorsale Prostata, Alveolen: Aufgehellte supranukleäre Zonen der Drüsenepithelzellen

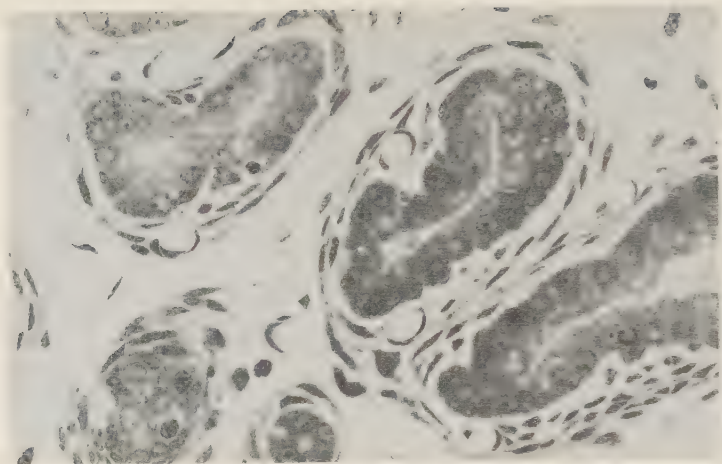


Abb.7: Ratte, 19. Tag. Semidünnschnitt (x 640,0). Dorsale Prostata, Alveolen: Apical blebbing

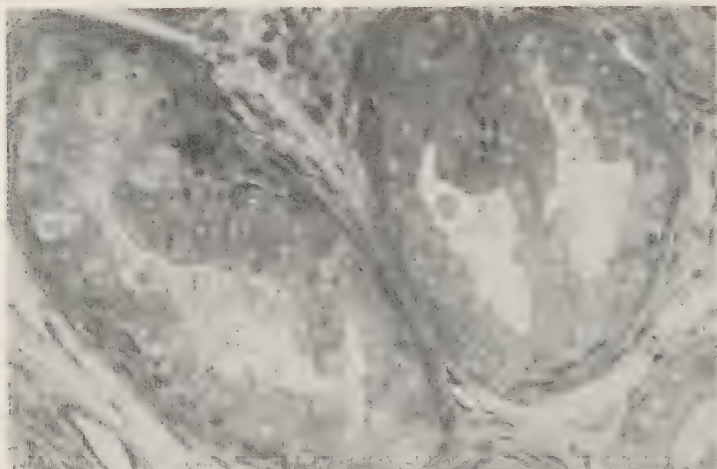


Abb.8: Ratte, 26. Tag. Semidünnschnitt (x 512,0). Dorsale Prostata, Alveolen: Intraluminal Zellen

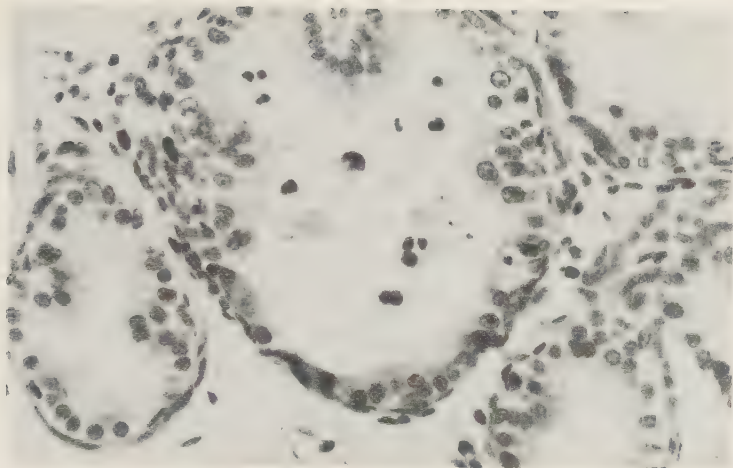


Abb.9: Ratte, 26. Tag. H. E.-Färbung (x 512,0). Dorsale Prostata,
Alveolen: Intraluminale Zellen

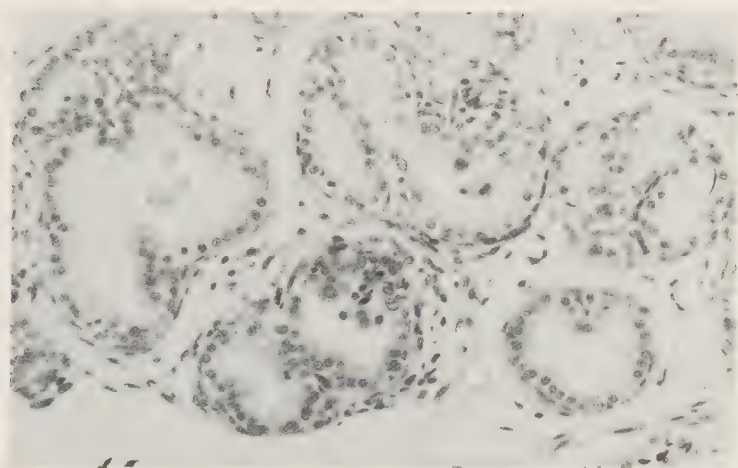


Abb.10: Ratte, 26. Tag. PAS-Reaktion (x 320,0). Dorsale Prostata,
Alveolen: Intraluminale Zellen, stellenweise in Ablösung

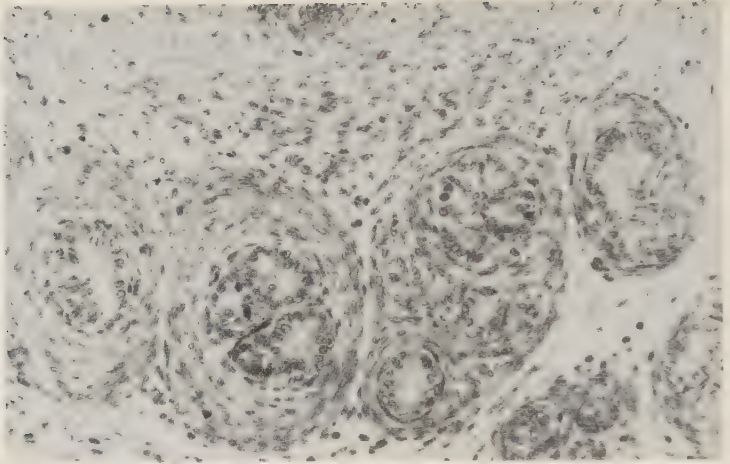


Abb.11: Ratte, 12. Tag. Masson-Goldner-Färbung (x 320,0). Dorsale Prostata, Ausführungsgänge: Stromale Anteile differenzierbar

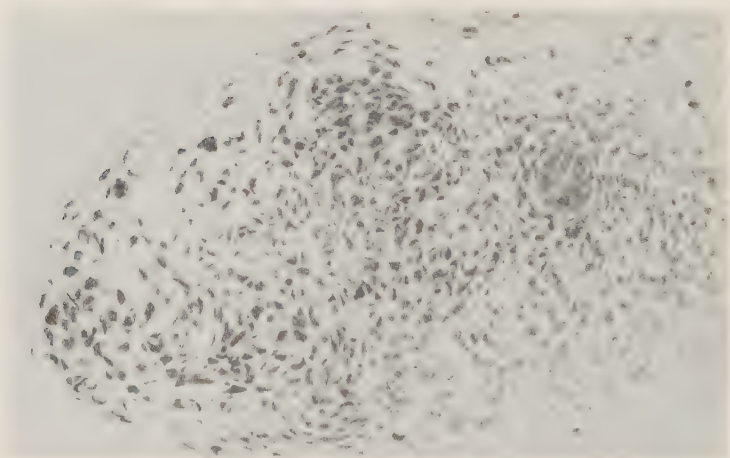


Abb.12: Ratte, 1. Tag. Semidünnschnitt (x 320,0). Koagulationsdrüse: Epitheliale Knospe

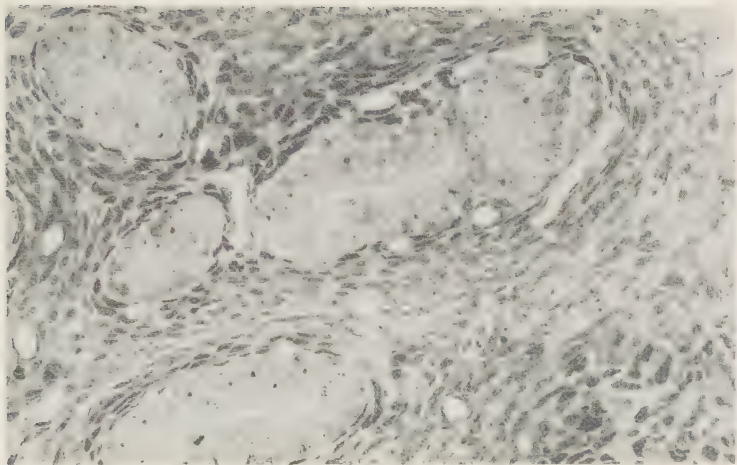


Abb. 13: Ratte, 15. Tag. Semidünnschnitt (x 512,0). Koagulationsdrüse, Alveolen: Aufgehellte supranukleäre Zonen

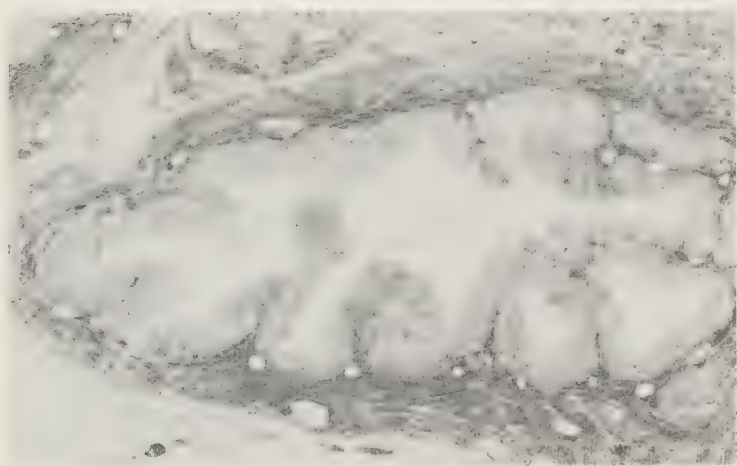


Abb. 14: Ratte, 24. Tag. Semidünnschnitt (x 320,0). Koagulationsdrüse, Alveolen: Papilläre Vorwölbungen

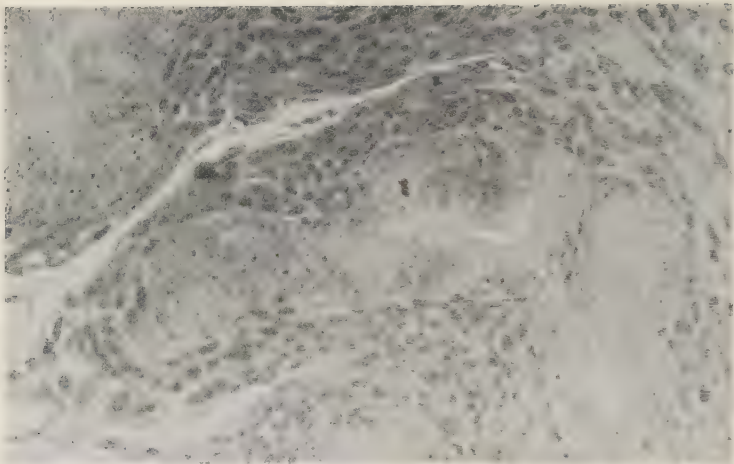


Abb.15: Ratte, 17. Tag. Semidünnschnitt (x 512,0). Koagulationsdrüse, Alveolen: Apical blebbing

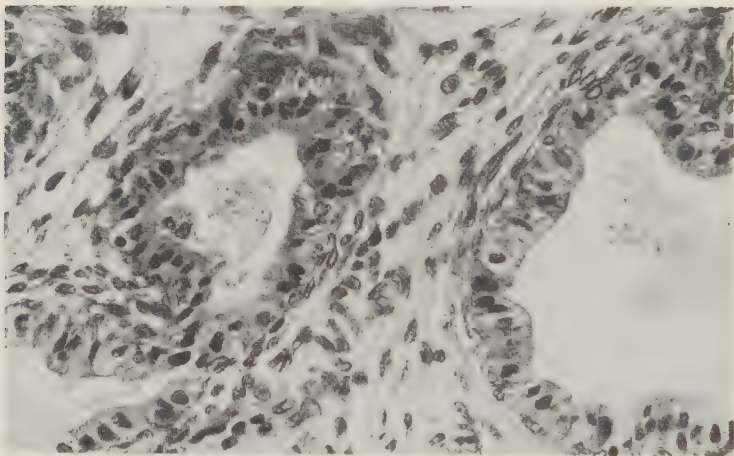


Abb.16: Ratte, 38. Tag. H. E.-Färbung (x 512,0). Koagulationsdrüse, Alveolen: Intensiv eosinophiles Sekret, intraluminal Zellen

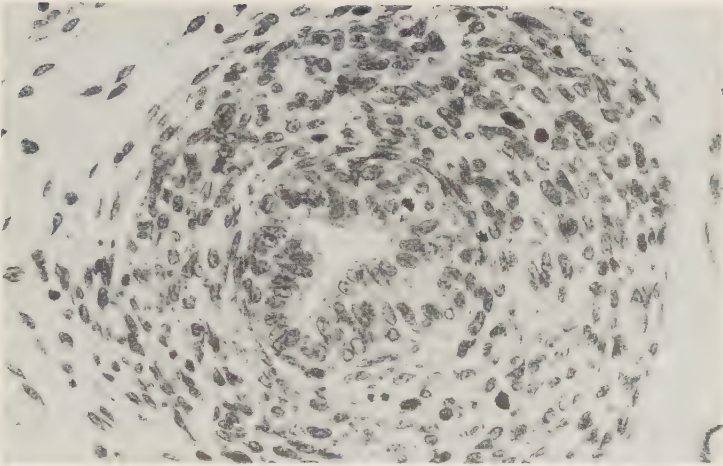


Abb 17: Ratte, 3. Tag. H. E.-Färbung (x 512,0). Koagulationsdrüse, Ausführungsgang: ein- bis zweischichtiges Epithel

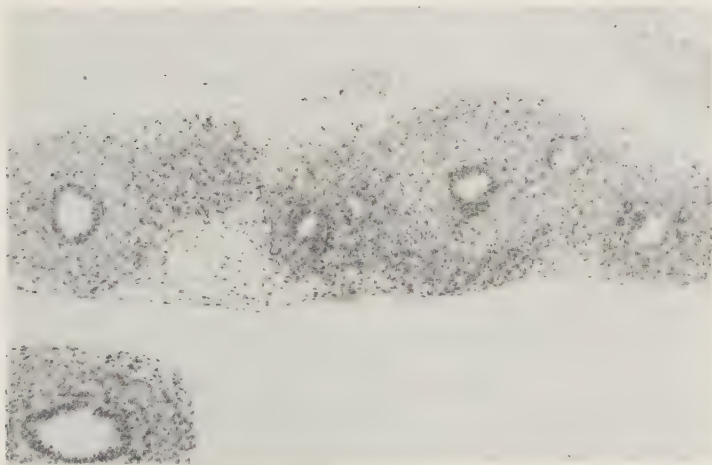


Abb 18: Ratte, 2. Tag. H. E.-Färbung (x 128,0). Samenblasendrüse, Übersicht: Spiraliger Verlauf des Haupttubulus

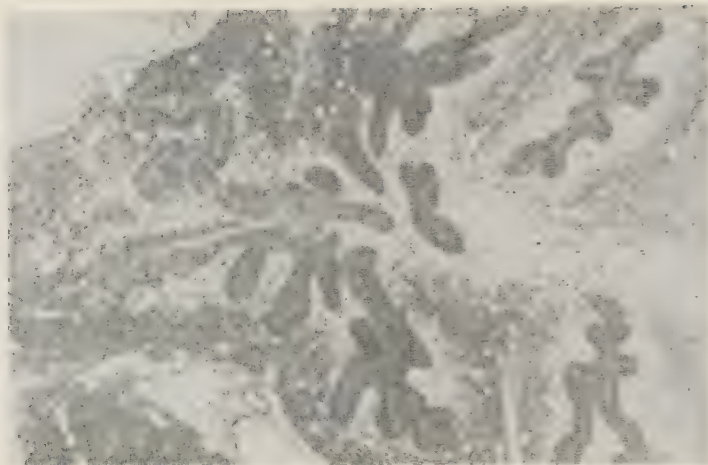


Abb 19 Ratte, 13. Tag. Semidünnschnitt (x128,0). Samenblasendrüse:
Drüsenbaum

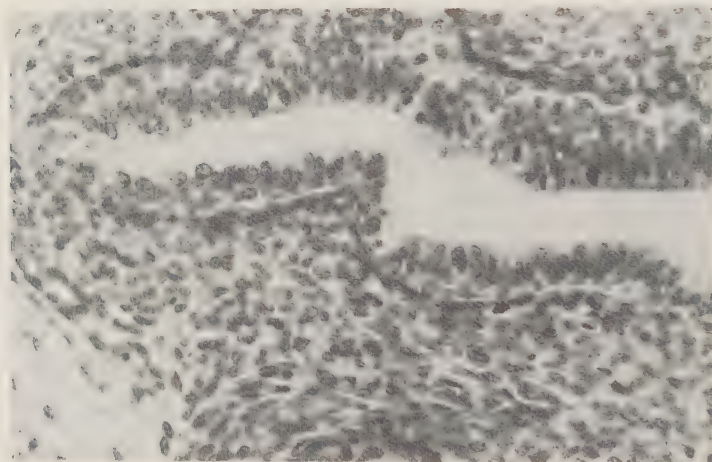


Abb.20. Ratte, 10. Tag. PAS-Reaktion (x 512,0). Samenblasendrüse,
Zisterne: Basaler Zelltyp

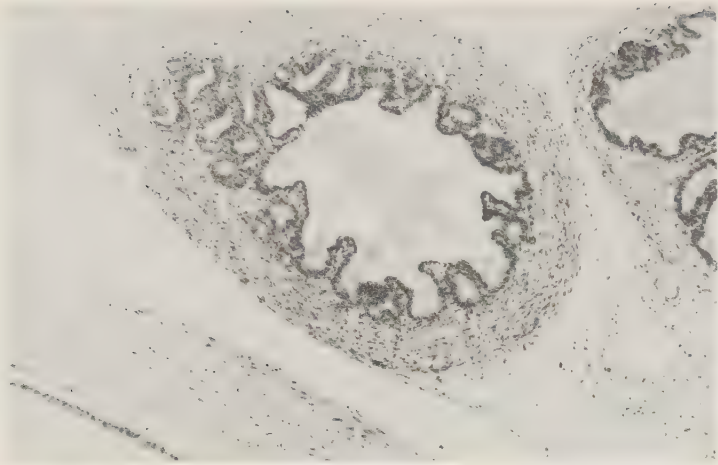


Abb.21: Ratte, 28. Tag. H. E.-Färbung (x 128,0). Samenblasendrüse, Zisterne: Stark ausgeweitet und gefüllt mit Sekret

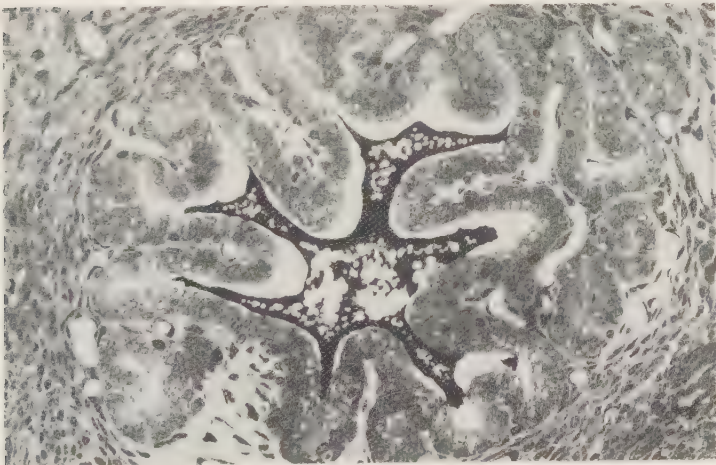


Abb.22: Ratte, 28. Tag. Semidünnschnitt (x 400,0). Samenblasendrüse, Zisterne: Aufgehellte supranukleäre Zonen in den Hauptzellen

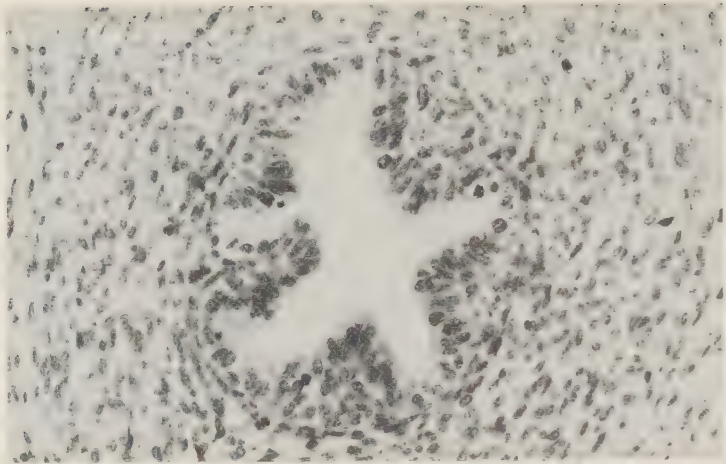


Abb.23. Ratte, 3. Tag. H. E.-Färbung (x 400,0). Samenblasendrüse, Ausführungsgang: Proximal mit Lumen

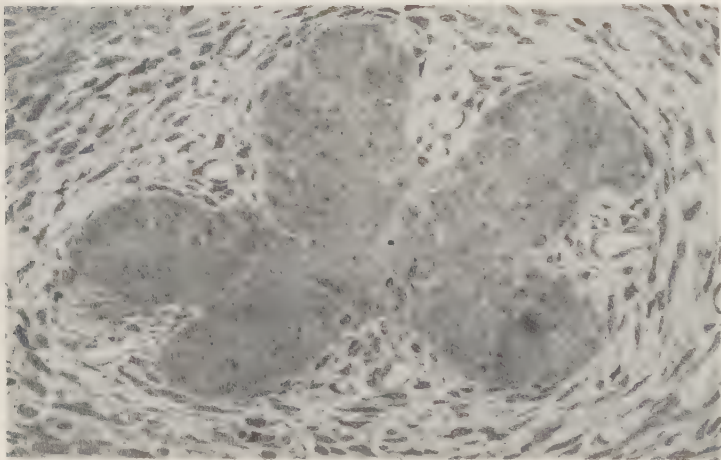


Abb.24 Ratte, 3. Tag. Semidünnschnitt (x 512,0). Samenblasendrüse, Ausführungsgang: Distal noch solide

Abb. 25 - 33: Elektronenmikroskopische Aufnahmen



Abb.25: Ratte, 2. Tag (x 9000). Dorsale Prostata: Die noch undifferenzierten Epithelzellen werden lateral von einem ausgeprägten Interzellularspaltensystem voneinander getrennt. In diese Spalten ragen fingerförmige Vorsprünge (a). Die Basalmembran (➤) ist gut ausgebildet. Ihr schließen sich noch undifferenzierte stromale Zellen an (b)

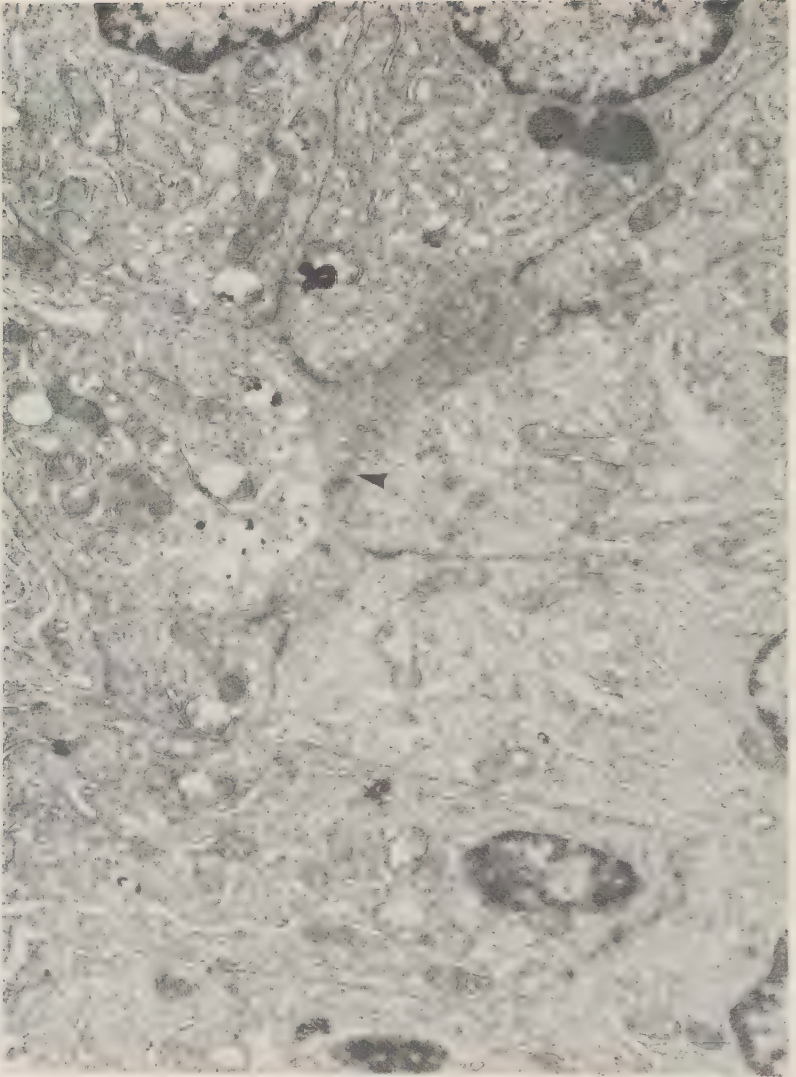


Abb. 26 Ratte, 12. Tag (x 13200) Dorsale Prostata: In das kleine zentrale Lumen ragen Mikrovilli der apikalen Zelloberfläche der Epithelzellen (►). Intraluminal findet sich in geringer Menge amorphes Sekret

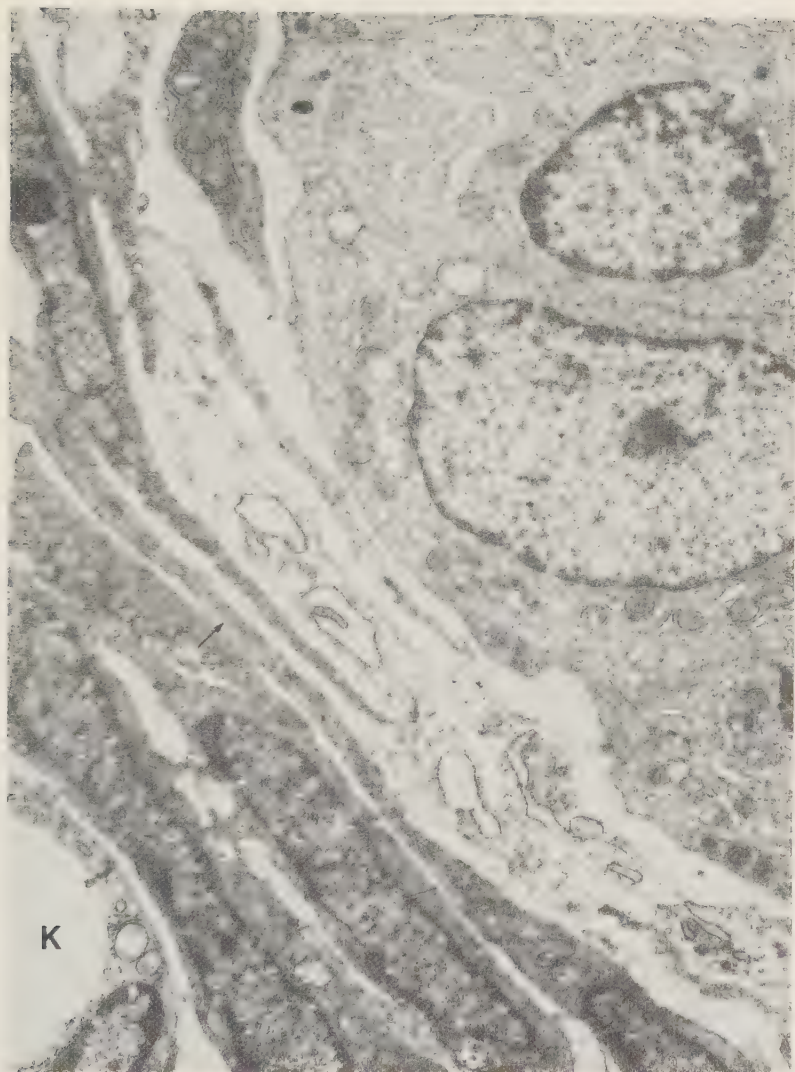


Abb 27: Ratte, 12 Tag (x13200). Dorsale Prostata: Im Stroma ist die Differenzierung der glatten Muskelzellen weiter fortgeschritten. Plasma-
 lemmale Pinozytosebläschen (➡) sind deutlich sichtbar. Kapillaren (K)
 schieben sich allmählich auf die Basalmembran des Drüsenepithels zu

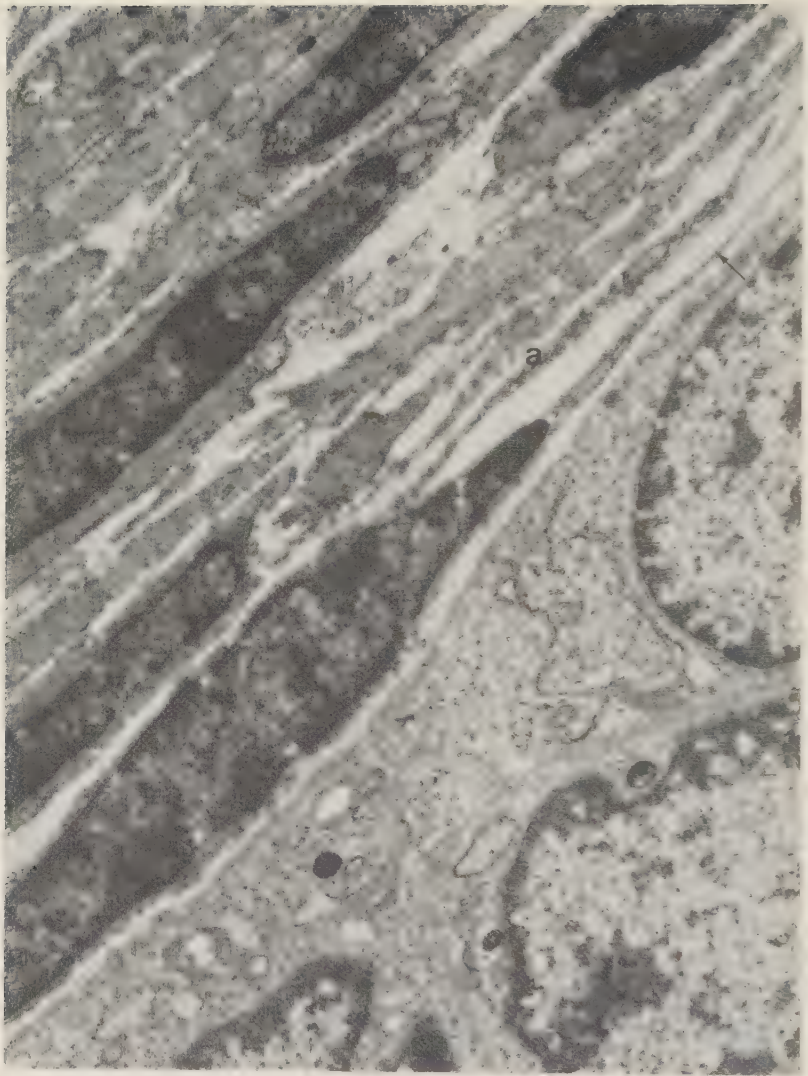


Abb 28: Ratte, 28. Tag (x21000) Koagulationsdrüse: Die Ausläufer der periepithelialen Fibroblasten sind stellenweise so stark abgeflacht (►), daß die peripher folgenden glatten Muskelzellen (a) dem Epithel oft sehr nahekommen

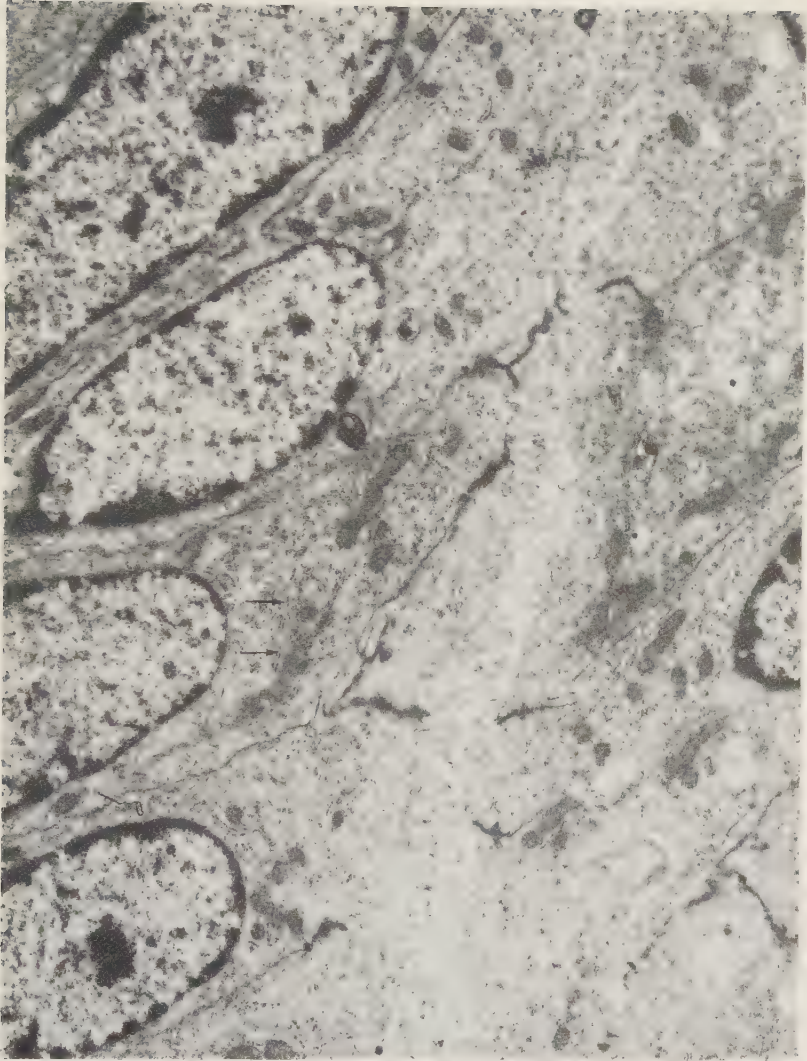


Abb.29: Ratte, 15. Tag (x12000) Samenblasendrüse. Zahlreiche Mikrovilli ragen in das sich vergrößernde Lumen. Das raue endoplasmatische Retikulum der Epithelzellen zeigt sich in Form einer größeren Zahl relativ kurzer Stränge (➡)

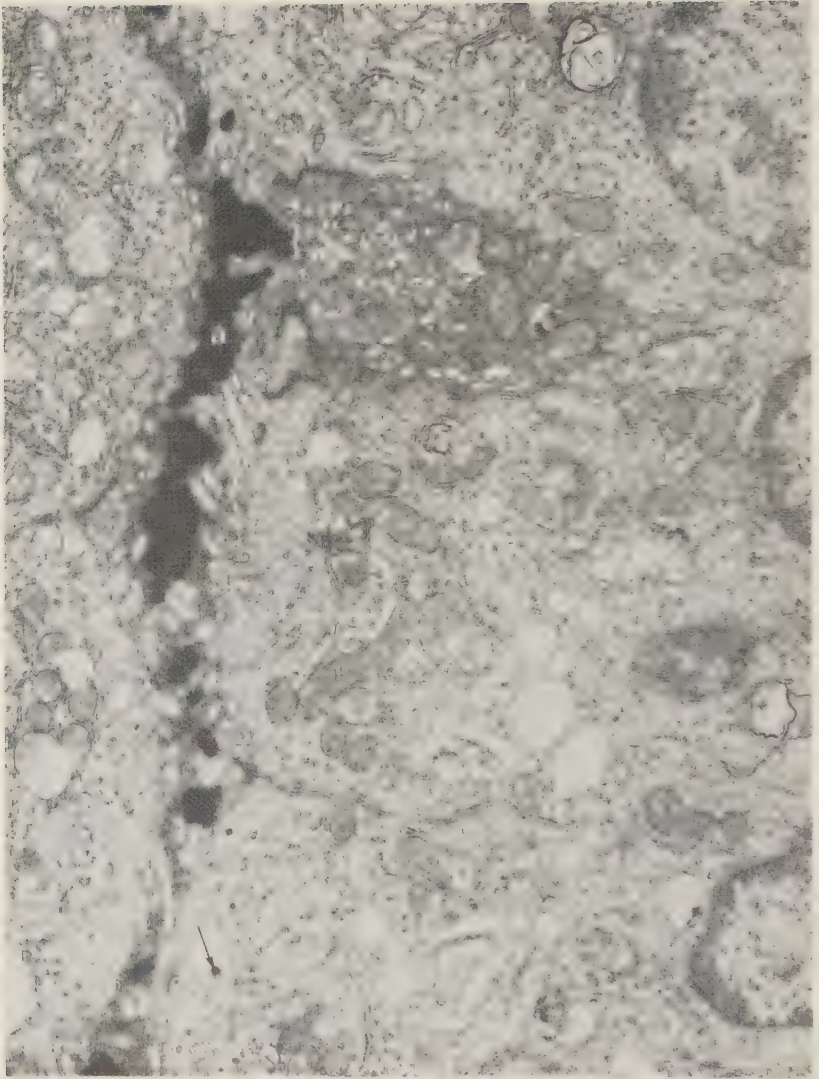


Abb 30. Ratte, 17. Tag (x 21000) Samenblasendrüse: Das Lumen (a) hat sich stark erweitert und wird von einer größeren Menge amorphen, intensiv osmiophilen Sekrets ausgefüllt. Im apikalen Zytoplasma der Epithelzellen zeigen sich sekretorische Vakuolen mit darin enthaltenen, exzentrisch gelegenen, elektronendichten Granula (b)

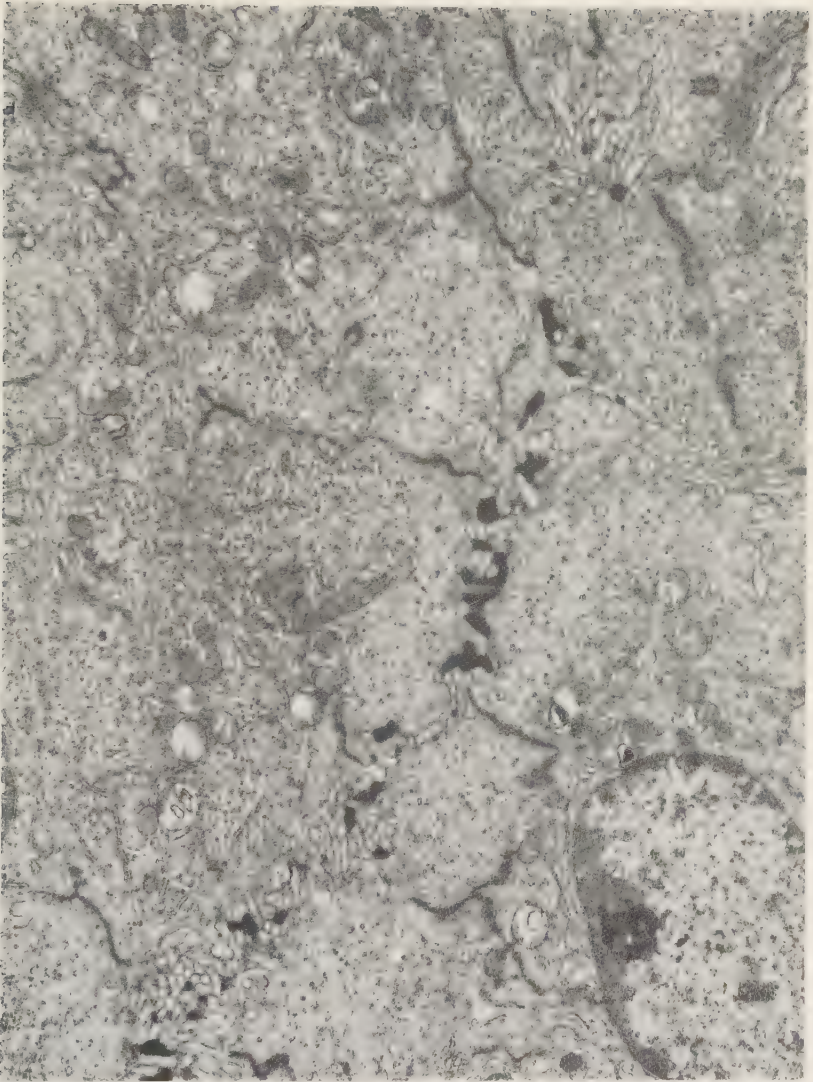


Abb.31: Ratte, 17. Tag (x 13200) Samenblasendrüse: Das raue endoplasmatische Retikulum ist mit einer größeren Anzahl relativ kurzer Stränge nur gering entwickelt. Noch immer finden sich viele freie Ribosomen in Form von Polyribosomen

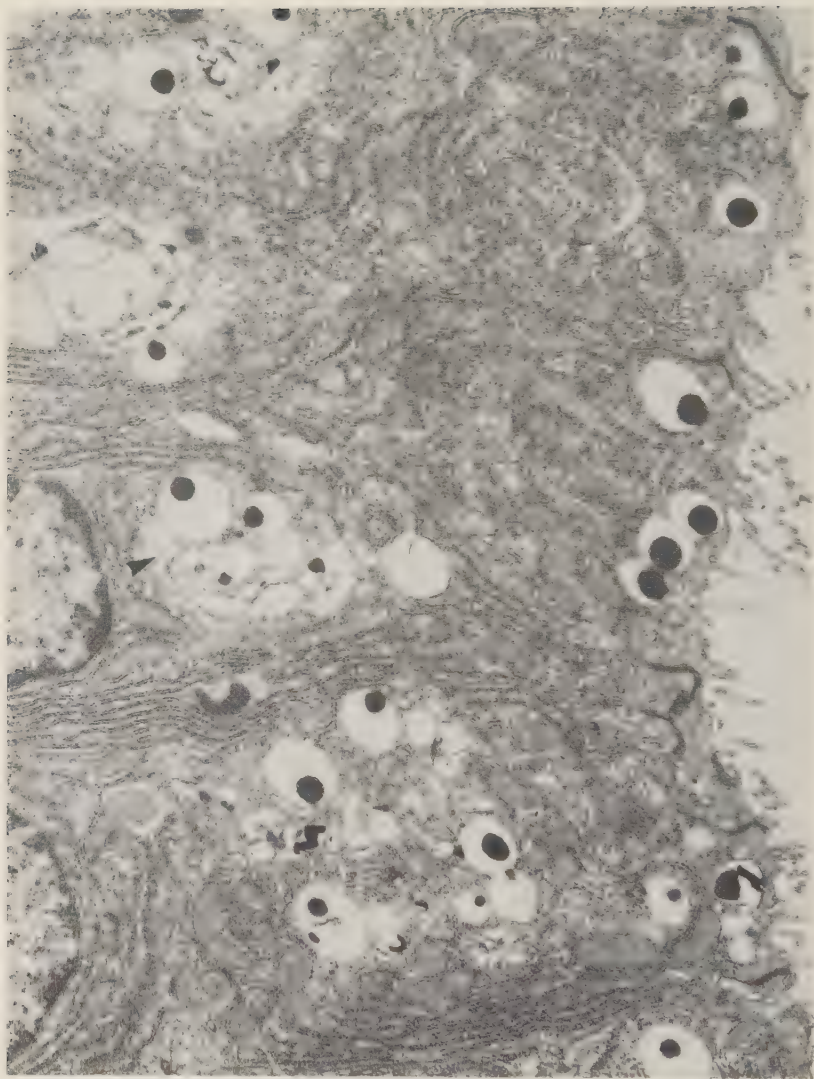


Abb.32: Ratte, 38. Tag (x 13200) Samenblasendrüse: Zahlreiche lange Mikrovilli ragen in das Lumen. Der Golgiapparat besteht aus Stapeln stark dilatierter Zisternen (►). In Verbindung mit diesen Komplexen zeigen sich große sekretorische Vakuolen mit darin enthaltenen Granula

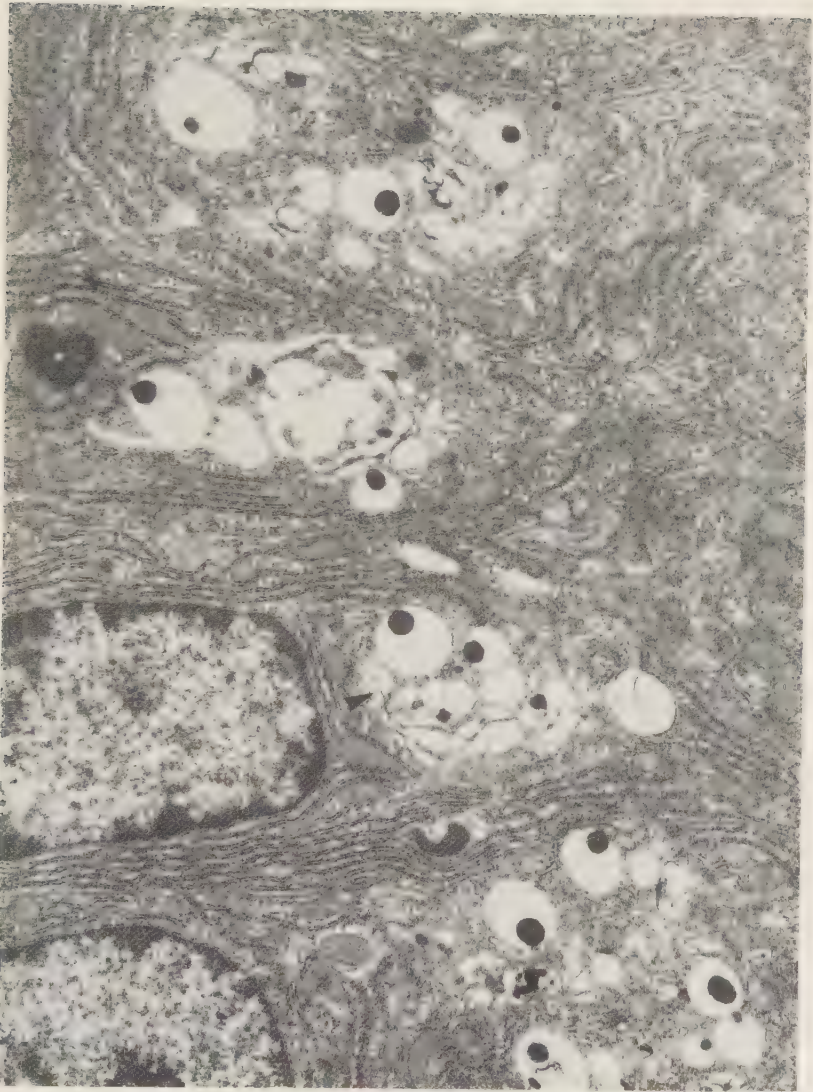


Abb.33: Ratte, 38. Tag (x 13200) Speicheldrüse: Das raue endoplasmatische Retikulum ist jetzt völlig ausdifferenziert. Perinukleär fallen viele parallel angeordnete Zisternen des Retikulums auf. Der Golgiapparat besteht aus Stapeln dilaterter Zisternen (►)

Alter (Tage)	Epithelzellhöhe $\bar{X}$ (μm) n=3
1	4,5
7	12,0
10	15,0
15	18,1
17	12,0
24	12,0
26	12,0
38	12,0

Tab.3: Samenblasendrüse, Epithelzellhöhe

Drüse	Färbung	Alter (Tage)							
		2	4	13	14	17	24	26	38
Dorsale Prostata	PAS				+	→	2+	→	→
Koagulationsdrüse	PAS			+	→	→	→	2+	→
Samenblasendrüse	PAS	+	→	→	→	→			
	Alcianblau		+	→					

Tab.4: Zeitlicher Verlauf der Anfärbbarkeit des Drüsensekretes

Im Text verwendete Abkürzungen:

1. Gld.: Glandula
2. M.: Musculus
3. p.p.: post partum
4. p.c.: post coitum
5. Tfm: Testikulär feminisierte Mäuse
6. DHT: Dihydrotestosteron
7. ECM: Extrazellulärmatrix
8. GAG: Glycosaminoglycan(e)
9. HA: Hyaluronsäure
10. HS: Heparansulfat
11. PVP: Polyvinylpyrrolidon
12. H.-E.: Hämalaun-Eosin
13. PAS: Periodic Acid Schiff

DANKSAGUNG

Für die freundliche Überlassung des Themas und für die Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. F. Sinowatz.

Allen Mitarbeitern des Instituts für Tieranatomie II, allen voran den Herren akad. Oberrat Dr. F. H. Feder und akad. Rat Dr. W. Amselgruber danke ich für ihre freundliche Beratung und Hilfe bei der Anfertigung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Wolfram Breuer, wohnhaft in 8011 Baldham, Frühlingstr. 38, geboren am 3. Mai 1958, als jüngster von sechs Söhnen des Ehepaares Karl-Heinz Breuer (Industriekaufmann), Gertrud Breuer, geb. Löttcher (Hausfrau).

1958	Geburt in Karlsruhe
1958 - 1964	Wohnort 8000 München 9, Brehmstr. 22
1964 - 1987	" 8011 Baldham, Frühlingstr. 38
1964 - 1968	Besuch der Grundschule in Baldham
1968 - 1972	" des Maria-Theresia-Gymnasiums in München
1972 - 1978	" des Gymnasiums Vaterstetten
29. Juni 1978	Abitur am Gymnasium Vaterstetten
1. November 1978 -	
25. April 1979	Studium der Chemie an der Technischen Universität München
18. September 1979 -	
5. August 1985	Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
30. September 1980	Vorphysikum
15. " 1981	Physikum
20. " 1982	Erster Abschnitt der Tierärztlichen Prüfung
12. April 1984	Zweiter " " " "
5. August 1985	Dritter " " " "
17. März 1986	Approbation als Tierarzt
Seit Oktober 1985	Beschäftigung als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Tieranatomie (Lehrstuhl für Tieranatomie II, insbesondere Allgemeine Anatomie, Histologie und Embryologie) der tiermed. Fakultät der Ludwig-Maximilians Universität München. Gleichzeitig Doktorarbeit an o. g. Institut

